



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 05 de 2023

**SESIONES ORDINARIAS 10, 11, 12, 13 y 14 DE ABRIL DE 2023
SESIONES EXTRAORDINARIAS 28 DE ABRIL y 5 DE MAYO DE 2023
SESIONES ORDINARIAS 8, 9 Y 10 DE MAYO DE 2023**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica**
 - 3.3.3. Nueva concentración**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.8. ACLARACIONES**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Invitados:

José Luis Narváez Forero
Coordinador Grupo Legal DMPB.

Nayive Rodríguez Rodríguez
Grupo Farmacovigilancia-DMPB

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. VOCABRIA® 30mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202041
Radicado : 20211086652 / 20221082311/ 20221112365
Fecha : 10/06/2022
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de Cabotegravir.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

VOCABRIA está contraindicado en pacientes:

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Hepatotoxicidad

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

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

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

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

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones con medicamentos

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

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

Transmisión de la infección

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

Tratamiento concomitante con rilpivirina

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

Factores basales asociados con fracaso virológico

Antes de empezar el régimen, se debe tener en cuenta el análisis multivariable que indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociado a un incremento del riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo de VIH-1 A6/A1, IMC ≥ 30 kg/m². En pacientes con antecedentes de tratamiento incompleto o incierto sin análisis de resistencia previos al tratamiento, se justifica la precaución en presencia de IMC ≥ 30 kg/m² 1.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de mayor frecuencia en la Tabla 7.

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

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

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

Tabla 7 Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina
Trastornos psiquiátricos	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	Común	Mareo



	No común	Somnolencia Reacciones vasovagales ⁴ (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos digestivos	Común	Náusea Vómito Dolor abdominal ¹ Flatulencia Diarrea
Trastornos hepatobiliares	No común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ³
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar general

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	No común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Investigaciones	Común	Aumento de peso
	No común	Incremento de transaminasa

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

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

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

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

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

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

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aumento de peso

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

Cambios en pruebas de laboratorio

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

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

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

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

Datos posteriores a la comercialización

No se cuenta con datos

Interacciones:

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

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudios con cabotegravir oral.

Tabla 6 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales para VIH-1		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{máx} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{máx} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de <i>VOCABRIA</i> cuando se co-administra con rilpivirina.
Otros Agentes		

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que cual está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{máx} ↓ 17% C _t ↓ 8%	<i>VOCABRIA</i> , tabletas: Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i> , debe consultarse la información para prescribir la <i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina. <i>VOCABRIA</i> inyectable: Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Antes de comenzar con VOCABRIA, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Método de Administración
Tableta recubierta

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

Adultos

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

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

Inducción oral (tabletas recubiertas)

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

Tabla 1 Programa de dosificación de inducción oral en Adultos.

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

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

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Inyección de continuación

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

Tabla 2 Plan de Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos Recomendado

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

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial

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

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

Inyecciones de continuación

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Cambio en la frecuencia de dosificación

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

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

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

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

Dosis faltante

Suspensión para inyección

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

Falta de una inyección mensual

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

Inyección faltante a los 2 meses

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

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

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



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

Adolescentes y Niños

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

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2022001916 del 6 de abril de 2022, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Inserto Versión GDS04/IPI02-2 allegado mediante radicado 20221082311
- IPP Versión GDS04/IPI02-2 allegado mediante radicado 20221082311

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al Auto No. 2022001916 del 6 de abril de 2022 y, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

- Inserto Versión GDS04/IPI02-2 allegado mediante radicado 20221082311
- IPP Versión GDS04/IPI02-2 allegado mediante radicado 20221082311

Adicionalmente, la Sala considera incluir en precauciones y advertencias “Factores basales asociados con fracaso virológico...”, quedando de la siguiente manera:

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Hepatotoxicidad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

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

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

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

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

Interacciones con medicamentos

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

Infecciones oportunistas

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

Transmisión de la infección

Aunque se ha comprobado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, es imposible excluir un

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo residual. Deben tomarse en cuenta precauciones para evitar la transmisión, de acuerdo con las guías nacionales.

Tratamiento concomitante con rilpivirina

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

Factores basales asociados con fracaso virológico:

Antes de empezar el régimen, se debe tener en cuenta el análisis multivariable que indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociado a un incremento del riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo de VIH-1 A6/A1, IMC ≥ 30 kg/m². En pacientes con antecedentes de tratamiento incompleto o incierto sin análisis de resistencia previos al tratamiento, se justifica la precaución en presencia de IMC ≥ 30 kg/m² o VIH-1 A6/A1.

Adicionalmente, el interesado dio respuesta a los requerimientos de calidad especificados en el Auto No. 2022001916 del 6 de abril de 2022.

3.1.1.2. LYFNUA® 45mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20234029
Radicado : 20221158578
Fecha : 28/07/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 45 mg de Gefapixant

Forma farmacéutica: tabletas

Indicaciones:

LYFNUA® (gefapixant) está indicada en adultos para el tratamiento de tos crónica refractaria o inexplicable.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a Sulfonamidas

Gefapixant contiene una molécula de sulfonamida y es considerado como una no-sulfonilarilamina. No se ha estudiado a gefapixant en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfonamida. Debe utilizarse con precaución a LYFNUA® en pacientes con hipersensibilidad conocida a sulfonamidas.

Apnea Obstructiva del Sueño

No se ha evaluado el efecto de LYFNUA® 45 mg dos veces al día sobre la saturación de oxígeno (SaO₂) en pacientes con tos crónica refractaria (RCC por sus siglas en inglés, refractory chronic cough) o tos crónica inexplicable (UCC por sus siglas en inglés, unexplained chronic cough) con apnea obstructiva del sueño (OSA por sus siglas en inglés, obstructive sleep apnea) comórbida.

En un estudio de pacientes con OSA de moderada a grave (n=19) que no estaban utilizando presión positiva en la vía aérea (PAP por sus siglas en inglés, positive airway pressure), 180 mg de gefapixant diarios a la hora de acostarse (QHS*) en comparación con placebo se asociaron con una menor SaO₂ promedio y una mayor proporción promedio de tiempo con SaO₂ <90% en todas las etapas del sueño pero sin diferencia en el Índice de Apnea/Hipopnea (AHI por sus siglas en inglés, Apnea/Hypopnea Index), que fue el criterio de valoración principal. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos para el uso de 45 mg dos veces al día de LYFNUA® en pacientes con RCC o UCC con OSA comórbida. Debe utilizarse con precaución a LYFNUA® en pacientes con RCC o UCC con OSA comórbida sin tratar.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Grupo de Estudios Controlados con Placebo de 52 semanas que Evaluaron a LYFNUA®
Se evaluó la seguridad de LYFNUA® en dos estudios clínicos Fase 3 controlados con placebo de tos crónica refractaria o inexplicable, que incluyeron un total de 1369 pacientes tratados con 15 mg o 45 mg de LYFNUA® dos veces al día y 675 pacientes tratados con placebo, hasta por un año. La edad promedio de los pacientes tratados con LYFNUA® fue de 58.7 años y aproximadamente el 35% de los pacientes tenía 65 años o más. La mayoría de los pacientes fueron mujeres, inscritas en Europa y blancas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más comunes reportadas por más del 1 0% de los pacientes adultos tratados con LYFNUA® fueron eventos adversos relacionados con el gusto incluyendo disgeusia, ageusia e hipogeusia.

La tabla 1 lista las reacciones adversas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron 45 mg de LYFNUA® dos veces al día y más comunes que con placebo en los estudios clínicos Fase 3 a las 52 semanas.

Tabla 1: Reacciones Adversas ($\geq 5\%$) en Pacientes Tratados con 45 mg BID de LYFNUA® y Más Comunes que con Placebo

Reacción Adversa	LYFNUA® % (N=683)	Placebo % (N=675)
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	9	7
Diarrea	6	5
Boca seca	7	3
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	6	5
Trastornos del sistema nervioso		
Eventos adversos relacionados con el gusto *	65	7
Disgeusia†	41	5
Ageusia	15	1
Hipogeusia	11	1
Trastorno del gusto	9	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	7	4
Dolor orofaríngeo	5	4
* Los pacientes con múltiples eventos adversos relacionados con el gusto pueden contarse en más de una categoría. † La disgeusia se reportó comúnmente como sabor amargo, sabor metálico y/o sabor salado.		

La mayoría de los pacientes con eventos adversos relacionados con el gusto experimentaron el inicio del evento adverso dentro de los 9 días del inicio de LYFNUA®; la mayoría fueron de leves a moderados en intensidad y se resolvieron durante el tratamiento o cuando se suspendió LYFNUA®. Las reacciones adversas que resultaron en discontinuación ocurrieron en el 22% de los pacientes que recibieron LYFNUA®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia que llevaron a la discontinuación de LYFNUA® fueron disgeusia (9%) y ageusia (4%).

Reacciones Adversas Menos Comunes en Estudios Clínicos Fase 3

Se reportaron las siguientes reacciones adversas seleccionadas en los sujetos tratados con LYFNUA® a una tasa $\geq 2\%$ y $< 5\%$ y más comunes que con placebo:



Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal superior, dispepsia, hipoestesia oral, hipersecreción de saliva, parestesia oral

Trastornos del metabolismo y nutrición: disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso: mareo

Se reportaron eventos de cálculos vesicales (n=1), cálculos urinarios (n=2) y nefrolitiasis (n=1) en 4 de 683 pacientes tratados con 45 mg dos veces al día de LYFNUA® (0.8 por 100 pacientes-años). Se reportaron eventos de nefrolitiasis (n=2) y ureterolitiasis (n=1) en 3 de 675 pacientes tratados con placebo (0.5 por 100 pacientes-años).

Interacciones:

Efectos de LYFNUA® sobre Otros Medicamentos

No se han identificado interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Efectos de Otros Medicamentos sobre LYFNUA®

No se han identificado interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes Adultos

El esquema de dosis recomendado de LYFNUA® en adultos es una tableta de 45 mg tomada por vía oral dos veces al día con o sin alimentos.

Instruya a los pacientes que si omiten una dosis deben saltarse esa dosis y tomar la siguiente dosis en el horario acostumbrado.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Geriátricos

No se requiere ajustar la dosis de LYFNUA® con base en la edad.

Insuficiencia Renal

La dosis recomendada de LYFNUA® en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/minuto/1.73 m²), que no requieren diálisis, es de una tableta de 45 mg tomada una vez al día con o sin alimentos. No hay información suficiente disponible en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis para hacer recomendaciones de dosificación de LYFNUA®.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, eGFR ≥ 30 mL/minuto/1.73 m².

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado a LYFNUA® en pacientes con insuficiencia hepática

Poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del Riesgo

No hay información adecuada disponible en humanos para establecer si LYFNUA® posee o no un riesgo para los desenlaces del embarazo. No se ha evaluado el uso de gefapixant en mujeres durante el embarazo.

En estudios de reproducción animal, la administración oral de gefapixant a ratas y conejas gestantes durante el periodo de organogénesis no mostró evidencia de teratogenicidad o letalidad embrionofetal a exposiciones (área bajo la curva [AUC, area under the curve]) que fueron 6 veces (ratas) y 34 veces (conejas) la exposición en humanos a la dosis humana recomendada (RHD por sus siglas en inglés, recommended human dose). Se observó una ligera reducción en los pesos de los fetos en las ratas, la cual se asoció con toxicidad materna, a una exposición aproximadamente 11 veces la exposición en humanos a la RHD.

Madres Lactantes

Resumen del Riesgo

Se desconoce si gefapixant está presente en la leche humana, afecta la producción de leche humana, o tiene efectos sobre el lactante. Gefapixant está presente en la leche de ratas lactantes (ver Información en Animales).

Información en Animales

En un estudio de lactancia, gefapixant se excretó en la leche de ratas lactantes cuando se administró por vía oral (hasta 675 mg/kg/día) el día 10 de lactancia, con concentraciones en la leche de 4 veces la de las concentraciones plasmáticas maternas observadas 1 hora después de la dosis el día 10 de lactancia.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

No se recomienda ajustar la dosis de LYFNUA® con base en la edad. Del número total de pacientes tratados con LYFNUA® (n=1369) en estudios Fase 3, 476 pacientes (35%) tenían 65 años y más, mientras que 94 pacientes (7%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia de LYFNUA® con relación a la edad.

Se sabe que este medicamento se excreta de forma sustancial por vía renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en estos pacientes. Debe tenerse cuidado con la frecuencia inicial de dosificación.

Insuficiencia Renal

Ocurrió una mayor exposición a gefapixant en pacientes con insuficiencia renal. Debe ajustarse la dosis de LYFNUA® en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/minuto/1.73 m²) que no requieren diálisis. No se requiere ajustar la dosis de LYFNUA® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eGFR ≥30 mL/minuto/1.73 m²). No hay suficiente información disponible en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis para hacer recomendaciones de dosis de LYFNUA®.

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado a LYFNUA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- IPP allegado mediante radicado 20221158578
- Inserto allegado mediante radicado 20221158578

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, información para prescribir e inserto allegados mediante radicado 20221158578 para el principio activo gefapixant 45 mg tabletas en la Indicación: adultos para el tratamiento de tos crónica refractaria o inexplicable.

Presenta información relacionada con estudios preclínicos *in vitro* y de farmacocinética y farmacodinamia, toxicidad aguda, subaguda, crónica, desarrollo embrionario y fertilidad, genotoxicidad, carcinogenicidad, inmunotoxicidad, reactogenicidad y de tolerancia local, en diversos modelos animales, sin que en ellos se evidenciaron problemas relevantes sobre seguridad en dosis inferiores a 300 mg/kg/día, correspondientes a exposiciones aproximadamente 6 veces mayores a la propuesta para ser usada en humanos. En los estudios de efectos sobre la reproducción, las dosis superiores a 300 mg/kg/día produjeron reducción en el peso de los fetos (6-7% con relación a los controles), las dosis superiores a 675 mg/kg/día

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se asociaron con toxicidad materna (disminución en el consumo de alimentos y de ganancia de peso corporal).

Presenta estudios clínicos fase 1 que evaluaron la farmacocinética de diferentes formulaciones en voluntarios sanos en condiciones de ayuno y posprandial, así como las respectivas bioequivalencias para las concentraciones de 45 y 15 mg. Allegó estudios fase 2, para determinar la dosis y evaluar preliminarmente la eficacia y seguridad en pacientes con tos crónica inexplicada o refractaria o con fibrosis pulmonar idiopática.

Como soporte clínico principal de eficacia allega los estudios fase 3: MK-7264-027 (P027), MK-7264-030a (P030), MK-7264-038 (P038), MK-7264-043 (P043).

El estudio P027, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de gefapixant en el cambio de la media geométrica (GMR) de tos objetiva por hora durante 24 horas a la semana 12 en pacientes mayores de 18 años con tos crónica refractaria o inexplicada. El primer periodo de tamizaje se efectuó para determinar inclusión de pacientes, trazar línea de base de medición objetiva de la tos en 24 horas. El segundo periodo se desarrolló con tres grupos de tratamientos (placebo, gefapixant 15 mg/dos veces al día, gefapixant 45 mg/dos veces al día) durante 12 semanas y otro periodo de extensión por 40 semanas, para un total de 52, seguido de un periodo de seguimiento telefónico por 14 días. Participaron 732 pacientes, con tos crónica refractaria o inexplicada de más de un año. Los tres grupos de tratamiento, tuvieron asignación de pacientes así: Placebo n=244, gefapixant 15 mg n= 244 y gefapixant 45 mg n= 244. En el grupo placebo abandonaron el tratamiento 45 pacientes, gefapixant 15 mg lo abandonaron 44 pacientes y gefapixant 45 mg fue abandonado por 60 sujetos. El objetivo principal determinado por el cambio de la media geométrica (GMR) de tos objetiva por hora durante 24 horas a la semana 12, comparado con datos de línea de base, fue 0.47 en el grupo placebo, 0.48 en el grupo gefapixant 15 mg dos veces al día y 0.39 en el grupo gefapixant 45 mg dos veces al día. No hubo diferencia estadísticamente significativa para el tratamiento gefapixant 15 mg dos veces al día con respecto a placebo. Para el tratamiento gefapixant 45 mg dos veces al día se evidenció una respuesta favorable en la reducción relativa en 18.45 % de la tos por hora durante 24 horas, (IC 95%: 32.92,0.86, p= 0.041). La diferencia de las medias geométricas (GMR) de tos objetiva en paciente despierto por hora a la semana 12, no encontró diferencias estadísticamente significativas contra placebo en las dos dosis evaluadas. El porcentaje de participantes con un cambio menor o igual a -30% de reducción de tos objetiva por hora durante 24 horas a la semana 12, tampoco tuvo diferencias estadísticamente significativa con respecto a placebo. Otras variables, como la valoración de la severidad de la tos por la escala análoga visual, la valoración de tos por el cuestionario Leicester, tampoco dieron resultados favorables con relación a placebo. Los eventos adversos serios se presentaron en el grupo

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo 5.76%, gefapixant 15 mg con 6.97% y gefapixant 45 mg 5.35%. No presenta resultados a la semana 52 ni en el periodo de extensión telefónica.

El estudio P030 aleatorizado, multicéntrico, incluyendo una cohorte de Colombia, tuvo un diseño similar al anterior, evaluó la eficacia y seguridad de gefapixant 15 mg/dos veces al día, 45 mg dos veces al día, comparado con placebo, en pacientes con tos crónica. Participaron 1317 pacientes, distribuidos así: placebo n= 436, gefapixant 15 mg n=442 y gefapixant 45 mg n=439 pacientes. El objetivo primario determinado por el cambio de la media geométrica (GMR) de tos objetiva por hora durante 24 horas a la semana 24, comparado con datos de línea de base, fue 0.43 en el grupo placebo, 0.42 en el grupo gefapixant 15 mg y 0.37 en el grupo gefapixant 45 mg. No hubo diferencia estadísticamente significativa para el tratamiento gefapixant 15 mg dos veces al día. Para el tratamiento gefapixant 45 mg dos veces al día se evidenció una respuesta favorable en la reducción relativa de 14.64% de la tos objetiva por hora durante 24 horas a la semana 24 (IC 95%: 26.07, 1.43, p= 0.031). La diferencia de las medias geométricas (GMR) de tos objetiva en paciente despierto por hora a la semana 24, no encontró diferencias estadísticamente significativas con la dosis de gefapixant 15 mg dos veces al día, mientras que con la dosis de gefapixant 45 mg dos veces al día se encontró diferencia favorable de reducción relativa de 15.79% (IC 95% 27.27, 2.50, p=0.022). La variable de porcentaje de participantes con un cambio menor o igual a 30% de reducción de tos objetiva por hora durante 24 horas a la semana 24, no encontró diferencias estadísticamente significativa con respecto a placebo. Otras variables que evaluaron el cambio menor o igual de 1.3 puntos y 2.7 puntos de la media semanal de tos severa a la semana 24 y porcentaje de cambio de la severidad de la tos, no dieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo. Los eventos adversos serios fueron similares a los reportados en el estudio anterior.

El estudio P038, con un diseño abierto, evaluó la seguridad a largo plazo de gefapixant 15 y 45 mg dos veces al día, en 175 pacientes de Japón mayores o iguales a 20 años, con tos crónica refractaria o inexplicada de más de 4 meses. El 94% (n=79) de pacientes con la dosis gefapixant 15 dos veces al día experimentó al menos un evento adverso comparado con el 96.5% (n=82) en el grupo de 45 mg dos veces al día. El 20% (n=17) de pacientes con dosis de 45 mg dos veces al día descontinuaron el tratamiento por eventos adversos, comparado con el 7.1% (n=6) en el grupo de dosis 15 mg dos veces al día.

El estudio P043, aleatorizado, comparado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de gefapixant 45 mg dos veces al día en pacientes con tos crónica de reciente aparición definida como una duración de >8 semanas tras el inicio de los síntomas de tos, durante <12 meses antes de la visita de cribado (<14 meses tras el inicio de los síntomas de tos). Participaron 419 pacientes distribuidos en dos grupos, gefapixant

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



n=208 y placebo n=211. El desenlace primario cambio de la línea de base en el puntaje del cuestionario Leicester para la tos a la semana 12, tuvo una diferencia favorable en el medicamento de prueba 4.34 vs 3.59 (IC 95% 0.06 a 1.44, p=0.034) comparado con placebo. El cambio en la escala análoga visual de la severidad de la tos fue de 31.79 a favor del medicamento vs 24.87 para placebo (IC 95% 11.8 a 1.97, p=0.006). Los eventos adversos serios con gefapixant fueron del 1.46 % vs placebo 1.91%, entre los relevantes un caso de isquemia de miocardio y un caso de neumonía.

La Sala considera que los resultados de los estudios fase 3 son heterogéneos entre ellos, evidencian una modesta diferencia en la reducción de la tos para la dosis más alta a las semanas 12 (P027) y 24 (P030); sin embargo, no se encontraron diferencias en otros desenlaces complementarios, lo que implica incertidumbre sobre el real beneficio de gefapixant en la calidad de vida de los pacientes con tos crónica.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente los resultados a la semana 52 de los estudios MK-7264-027 (P027) y MK-7264-030a (P030), ya que fueron planificados para este tiempo de seguimiento.

En relación con el estudio clínico P043, la Sala requiere al interesado para que explique cuál es la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la evaluación de calidad de vida con el cuestionario de Leicester, teniendo en cuenta el alto riesgo de sesgo de medición debido a que fue un estudio abierto y las respuestas a las preguntas tienen un alto componente subjetivo; así mismo, explicar las razones para no haber utilizado instrumentos automatizados para la medición de la tos.

La Sala recomienda requerir al interesado para que allegue estudios clínicos adicionales comparativos.

Asimismo, la Sala le informa al interesado que la tos crónica refractaria o inexplicable no se encuentra en el listado de la Resolución 023 de 2023 *“Por medio de la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas – raras”*; adicionalmente de acuerdo al artículo 140° de la Ley 1438 de 2011 *“Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones”*, las enfermedades huérfanas son definidas como “aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra-huérfanas y olvidadas. Las enfermedades olvidadas son propias de los países en desarrollo y afectan ordinariamente a la población más pobre y no cuentan con tratamientos eficaces o adecuados y accesibles a la población afectada”.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.1.1.3. EXKIVITY®

Expediente : 20235108
Radicado : 20221177279
Fecha : 9/08/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 40 mg de Mobocertinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones:

Mobocertinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo.

Precauciones y advertencias:

Prolongación del intervalo QTc

Se han producido prolongación del intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca (QTc), incluyendo arritmias potencialmente mortales resultantes, como Torsades de Pointes, en pacientes tratados con mobocertinib.

Los ensayos clínicos de mobocertinib no reclutaron pacientes con QTc inicial >470 mseg. Evalúe el QTc y los electrolitos al inicio y corrija las anomalías en sodio, potasio, calcio y magnesio antes de iniciar mobocertinib. Monitoree QTc y electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Aumente la frecuencia de monitorización en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc, como en pacientes con síndrome de QTc prolongado congénito, cardiopatía, anomalías electrolíticas o aquellos que toman medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Evite el uso concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Evite el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A con mobocertinib, que puede prolongar aún más el intervalo QTc. Suspenda mobocertinib de forma permanente en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc con signos o síntomas de arritmia potencialmente mortal.

Enfermedad Pulmonar intersticial/Neumonitis

Se ha producido enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis grave, potencialmente mortal y mortal en pacientes tratados con mobocertinib.

Suspenda mobocertinib por la aparición de síntomas pulmonares inexplicables agudos nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre en espera de evaluación diagnóstica y confirmación diagnóstica.

Suspenda mobocertinib permanentemente si se confirma ILD/neumonitis.

Falla cardíaca

Se ha producido insuficiencia cardíaca grave, potencialmente mortal y mortal (incluida insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección y miocardiopatía) en pacientes tratados con mobocertinib.

Realice monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al inicio y durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos y síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca deben recibir el tratamiento clínicamente indicado. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca puede requerir la suspensión permanente de mobocertinib

Diarrea

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes experimentaron diarrea de leve a moderada. La diarrea puede ser grave o potencialmente mortal. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de diarrea fue de 5 días, pero podría ocurrir tan pronto como 24 horas después de la administración de mobocertinib. La diarrea suele ser transitoria y tuvo una mediana de tiempo hasta la resolución de 3 días. La diarrea prolongada puede provocar deshidratación o desequilibrio electrolítico, con o sin insuficiencia renal. Se recomienda el manejo temprano y debido de la diarrea, como medicamentos antidiarreicos prescritos (p. ej., loperamida), dieta, ingesta adecuada de líquidos (~2L de líquidos claros por día) y educación del paciente. Indique a los pacientes que tomen medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) fácilmente disponibles. Comience el tratamiento antidiarreico en el primer episodio de heces mal formadas o blandas o en el inicio más temprano de evacuaciones intestinales más frecuentes de lo normal. En los estudios clínicos de mobocertinib en los que se utilizó loperamida como antidiarreico, el régimen de dosificación para loperamida fue de 4 mg en el primer episodio de diarrea y luego de 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté libre de diarrea durante al menos 12 horas; la dosis diaria de loperamida no superó los 16 mg. Si usa loperamida como tratamiento antidiarreico, consulte la etiqueta del producto de loperamida para obtener información adicional.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si la diarrea no mejora o se informan signos o síntomas adicionales, se recomienda la intervención de la práctica médica estándar, incluidos otros medicamentos antidiarreicos. Se puede considerar la profilaxis antidiarreica según sea necesario. Controle los electrolitos e indique a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos y electrolitos según sea necesario. No es necesario modificar la dosis a menos que el paciente no tolere el mobocertinib, los síntomas recurran o la diarrea no se resuelva con la intervención médica. Interrumpa mobocertinib y reducir las dosis subsiguientes si se presenta diarrea severa.

Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, mobocertinib puede causar daño cuando se administra a mujeres embarazadas.

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con mobocertinib y durante 1 mes después de la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con mobocertinib.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a mobocertinib en ensayos clínicos, a la dosis recomendada de 160 mg una vez al día en 290 pacientes con neoplasias malignas sólidas avanzadas, incluidos 285 pacientes con CPCNP. Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis relacionada con fármacos, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroides, o enfermedad cardiovascular activa significativa, no controlada, o intervalo QTc prolongado, fueron excluidos de la inscripción en estos ensayos. La mediana de duración de la exposición a mobocertinib fue de 6.5 meses. Entre los 290 pacientes que recibieron mobocertinib, el 52% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 26% estuvo expuesto durante más o igual a un año.

Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio más comunes en pacientes tratados con mobocertinib fueron diarrea (94%), erupciones (80%), anemia (69%), aumento de la creatinina en sangre (57%), disminución de linfocitos (51%), náuseas (49%), estomatitis (47%), aumento de amilasa (42%), disminución del apetito (37%), aumento de lipasa (37%), vómitos (37%), paroniquia (36%), piel seca (32%), fatiga (31%), hipomagnesemia (31%), hipocalcemia (30%), disminución del recuento de plaquetas (29%), aumento de alanina aminotransferasa (28%) y aumento de aspartato aminotransferasa (28%), hiponatremia (28%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 21% de los pacientes tratados con mobocertinib. Las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) (aparte de las relacionadas con la progresión de la neoplasia) fueron diarrea (4.8%), vómitos (4.5%), insuficiencia renal aguda (3.8%), disminución del apetito (2.4%), insuficiencia cardíaca (2.1%), deshidratación (2.1%), enfermedad pulmonar intersticial (2.1%) y náuseas (2.1%).

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a reducciones de la dosis en el 33% de los pacientes tratados con mobocertinib. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (15%), erupciones (7%) y náuseas (6%).

Reacciones adversas que llevaron a suspensión permanente ocurrieron en el 12% de los pacientes tratados con mobocertinib. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que llevaron a suspensión permanente fueron diarrea (3.4%) y ILD/neumonitis (2.8%).

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a fármacos (ADR) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes tratados con mobocertinib en el régimen de 160 mg (N = 290)

Sistema de clasificación de órganos/Reacción adversa	Reacciones adversas Todos los grados	Reacciones adversas de grado 3	Reacciones adversas de grado 4
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia*	Muy común (66%)	Común (7%)	
Disminución de linfocitos*	Muy común (51%)	Muy común (15%)	Común (1.0%)
Disminución del recuento de plaquetas*	Muy común (29%)	Común (1.7%)	Poco común (0.3%)
Disminución del recuento de glóbulos blancos*	Muy común (24%)	Poco común (0.3%)	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
Disminución del apetito	Muy común (37%)	Común (2.8%)	
Hipomagnesemia*	Muy común (31%)	Común (1.0%)	Poco común (0.7%)
Hipocalcemia*	Muy común (30%)	Común (5%)	Poco común (0.3%)
Hiponatremia*	Muy común (28%)	Común (6%)	
Disminución de peso	Muy común (23%)	Común (2.1%)	
Deshidratación	Muy común (11%)	Común (2.8%)	
Trastornos oculares			
Toxicidad ocular ^a	Muy común (12%)		
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Prolongación del intervalo QT ^b	Muy común (12%)	Común (4.5%)	Poco común (0.3%)
Falla cardíaca ^c	Común (3.4%)	Común (1.0%)	Poco común (0.3%)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rinorrea	Muy común (10%)		
Enfermedad de pulmón intersticial ^d	Común (4.5%)	Poco común (0.7%)	
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>			
Diarrea	Muy común (94%)	Muy común (20%)	Poco común (0.3%)
Náusea	Muy común (49%)	Común (3.4%)	
Estomatitis ^e	Muy común (47%)	Común (3.1%)	
Aumento de amilasa [*]	Muy común (42%)	Común (8%)	Común (2.1%)
Aumento de lipasa [*]	Muy común (37%)	Común (9%)	Común (2.1%)
Vómito	Muy común (37%)	Común (2.4%)	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Muy común (13%)	Poco común (0.3%)	
<i>Trastornos hepato biliares</i>			
Aumento de alanina aminotransferasa [*]	Muy común (28%)	Común (3.1%)	Poco común (0.3%)
Aumento de aspartato aminotransferasa [*]	Muy común (28%)	Común (2.1%)	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupciones ^f	Muy común (80%)	Común (3.4%)	
Paroniquia ^g	Muy común (36%)	Poco común (0.3%)	
Piel seca ^h	Muy común (32%)	Poco común (0.3%)	
Alopecia	Muy común (14%)		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Aumento de creatinina en sangre ⁱ	Muy común (57%)	Común (4.5%)	Poco común (0.7%)
Lesión renal aguda ⁱ	Común (8%)	Común (2.8%)	Poco común (0.7%)
<i>Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio</i>			
Fatiga ^j	Muy común (31%)	Común (2.4%)	

Las ADR incluidas como términos preferentes se basan en la versión 24.0 de MedDRA

Calificación de ADR según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5

Fecha de corte de la base de datos: Estudio 101 – 01 de noviembre de 2021, Estudio 1003 – 08 de noviembre de 2021

* Para las frecuencias de los términos de reacción adversa asociados con los cambios de laboratorio, un paciente se cuenta una vez para el grado más alto de evento adverso emergente del tratamiento o resultado de laboratorio.

- Incluye sensación anormal en el ojo, blefaritis, hemorragia conjuntival, edema corneal, ojo seco, secreción ocular, prurito ocular, triquiasis, visión borrosa y moscas volantes.
- Incluye electrocardiograma QT prolongado y arritmia ventricular
- Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección disminuida y miocardiopatía. Se produjo insuficiencia cardíaca de grado 5 en 2 (0,7 %) pacientes.
- Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis e insuficiencia respiratoria. Se produjo insuficiencia respiratoria de grado 5 en 3 (1,0 %) pacientes.
- Incluye estomatitis, ulceración bucal, úlcera aftosa, inflamación de las mucosas, queilitis, queilitis angular y odinofagia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- f. Incluye exantema, exantema maculo-papular, exantema papular, exantema pruriginoso, exantema pustuloso, dermatitis acneiforme, prurito, dermatitis, eccema, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, eritema, urticaria y foliculitis.
- g. Incluye paroniquia, sensibilidad en el lecho ungueal, trastorno ungueal, infección ungueal y onicólisis.
- h. Incluye piel seca, fisuras cutáneas y exfoliación cutánea.
- i. Incluye lesión renal aguda, disminución del aclaramiento renal de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, insuficiencia renal e insuficiencia renal.
- j. Incluye fatiga y astenia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

En pacientes tratados con mobocertinib a la dosis recomendada de 160 mg una vez al día, se produjo ILD/neumonitis en el 4.5% (13/290) de los pacientes; de estos, el 0.7% (2/290) fueron eventos de grado 3. La mediana de tiempo hasta la aparición de ILD/neumonitis fue de 88.5 días y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 17.0 días. Ocurrieron casos fatales de insuficiencia respiratoria en 3 (1,0%) pacientes.

Falla cardíaca

En pacientes tratados con mobocertinib, se produjo insuficiencia cardíaca (incluida insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección y miocardiopatía) en el 3.4% (10/290) de los pacientes. Se produjo insuficiencia cardíaca de grado 3 en el 1.0% (3/290) de los pacientes. Ocurrió insuficiencia cardíaca de grado 4 en 1 paciente (0.3%). La mediana de tiempo hasta el inicio de la insuficiencia cardíaca fue de 87.5 días y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 14.5 días. Ocurrieron eventos fatales de insuficiencia cardíaca en 2 (0,7%) pacientes.

Prolongación del intervalo QTc

En pacientes tratados con mobocertinib, se produjo una prolongación del intervalo QTc en el 12% (35/290) de los pacientes. Ocurrió prolongación del intervalo QTc de grado 3 en el 4.5% (13/290) de los pacientes y ocurrió prolongación del intervalo QTc de grado 4 en 1 paciente (0.3%). En el subgrupo de 286 pacientes de la población de seguridad combinada de mobocertinib que tenían ECG programados y no programados, el 2,8% de los pacientes tuvo un intervalo QTc >500 mseg y el 13% de los pacientes tuvo un intervalo QTc de cambio desde el inicio >60 mseg. Durante el tratamiento, los ECG no se realizaron de forma rutinaria en el ciclo 1 (primeros 28 días de tratamiento). La mediana de tiempo hasta el inicio de la prolongación del intervalo QTc fue de 58.0 días y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 29.0 días.

La incidencia de prolongación del intervalo QTc de grado 3 o superior fue mayor en pacientes asiáticos (9% [12/135]) en comparación con pacientes no asiáticos (1% [2/152]). En el subgrupo de pacientes asiáticos que tenían ECG programados y no programados (134/286), el 5% de los pacientes tenían un intervalo QTc >500 mseg y el 17% de los pacientes tenían un intervalo QTc de cambio desde el inicio >60 mseg.

Diarrea

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos, el 73% de los pacientes experimentaron diarrea de grado 1 o 2. Ocurrió diarrea de grado 3 en el 20% (59/290) de los pacientes y se produjo diarrea de Grado 4 en 1 paciente (0.3%). La mediana de tiempo hasta la aparición de la diarrea fue de 5.0 días y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 3.0 días. Para la diarrea de Grado 3 o Grado 4, la incidencia fue mayor en pacientes ≥ 65 años (26% [30/114]) en comparación con pacientes más jóvenes (17% [30/176]). La incidencia de diarrea de grado 3 o grado 4 también fue mayor en pacientes no asiáticos (25% [38/152]) en comparación con los pacientes asiáticos (16% [22/135])

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre mobocertinib

Inhibidores CYP3A Inhibitors

Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A con mobocertinib, incluidos, entre otros, ciertos antivirales (p. ej., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antifúngicos (p. ej., ketoconazol, voriconazol) y nefazodona.

Debe evitarse la coadministración de inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol y eritromicina) con mobocertinib. Si no se puede evitar la coadministración de inhibidores moderados de CYP3A, la dosis de mobocertinib debe reducirse en aproximadamente un 50% (p. ej., de 160 mg a 80 mg, de 120 mg a 40 mg o de 80 mg a 40 mg) y el intervalo QTc monitoreado con mayor frecuencia. Después de suspender un inhibidor moderado de CYP3A de 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar mobocertinib a la dosis que se toleró antes de iniciar el inhibidor moderado de CYP3A.

La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de mobocertinib y deben evitarse.

Inductores CYP3A

Debe evitarse la coadministración de inductores potentes de CYP3A con mobocertinib, incluidos, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y hierba de San Juan.

Debe evitarse la coadministración de inductores moderados de CYP3A con mobocertinib, incluidos, entre otros, efavirenz, modafinilo, bosentán, etravirina y nafcilina.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

La coadministración de mobocertinib con fármacos que prolongan el intervalo QTc (p. ej., medicamentos antiarrítmicos, fluoroquinolonas, antifúngicos triazólicos, antagonistas de los receptores 5-HT₃) y los inhibidores moderados o fuertes de CYP3A pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc. Cuando sea factible, evite la coadministración de fármacos que prolongan el intervalo QTc con riesgo de Torsades de Pointes. Si es inevitable la coadministración de mobocertinib con inhibidores moderados de CYP3A o con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc, realice monitoreos ECG periódicos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efecto de mobocertinib sobre otros fármacos

Sustratos CYP3A

Mobocertinib es un inductor débil de CYP3A y puede reducir las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A. Debe evitarse la coadministración de anticonceptivos hormonales con mobocertinib. Debe evitarse la coadministración de mobocertinib con otros sustratos de CYP3A en los que los cambios mínimos de concentración pueden provocar fallos terapéuticos graves. Si la coadministración es inevitable, se debe aumentar la dosis del sustrato de CYP3A de acuerdo con la información de prescripción aprobada.

Sustratos P-gp o BCRP

Mobocertinib es un inhibidor de P-gp y BCRP in vitro. Según el análisis farmacocinético basado en la fisiología, no se recomienda ajuste de dosis para sustratos de P-gp y BCRP durante la coadministración con mobocertinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

La dosis recomendada es de 160 mg de mobocertinib una vez al día. El tratamiento con mobocertinib debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere.

Si un paciente omite una dosis por más de 6 horas, debe omitir la dosis ese día y reanudar la dosificación habitual al día siguiente a la hora programada.

Si un paciente vomita después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis el mismo día, sino reanudar la dosificación habitual prescrita al día siguiente.

Ajustes de dosis

Los niveles de reducción de dosis de mobocertinib para reacciones adversas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Reducciones de dosis recomendadas de mobocertinib¹⁴

Esquema de reducción de dosis	Nivel de dosis
Primera reducción de dosis	120 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	80 mg una vez al día

Las modificaciones de dosis recomendadas de mobocertinib y el manejo de las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Table 2. Modificaciones de dosis recomendadas de mobocertinib y manejo de reacciones adversas¹⁵

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de dosis
Prolongación de Intervalo QTc (ver Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso, 4.4)	Grado 2 (intervalo QTc 481 - 500 msec)	Primera ocurrencia - Suspender mobocertinib hasta $\leq$ Grado 1 o al inicio. - Al recuperarse, reanude mobocertinib a la misma dosis. Reaparición - Suspender mobocertinib hasta $\leq$ Grado 1 o al inicio. - Al recuperarse, reanude mobocertinib en el siguiente baje la dosis o suspenda permanentemente mobocertinib.
	Grado 3 (intervalo QTc ≥ 501 msec o aumento del intervalo QTc > 60 msec desde el inicio)	Primera ocurrencia - Suspender mobocertinib hasta $\leq$ Grado 1 o al inicio. - Al recuperarse, reanude mobocertinib a la siguiente dosis más baja o suspenda permanentemente mobocertinib. Reaparición - Interrumpir permanentemente mobocertinib
	Grado 4 (Torsades de Pointes; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia grave)	Suspender mobocertinib permanentemente.
Enfermedad de Pulmón intersticial (ILD) (ver Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso, 4.4)	Cualquier grado	- Suspender mobocertinib si se sospecha ILD/neumonitis. - Suspender mobocertinib de forma permanente si se confirma ILD/neumonitis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fracción de eyección disminuida o insuficiencia cardíaca (ver Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso, 4.4)	Fracción de eyección disminuida de Grado 2	- Suspender mobocertinib hasta $\leq$ Grado 1 o al inicio. - Si se recuperó a $\leq$ Grado 1 o al valor inicial dentro de las 2 semanas, reanude mobocertinib a la misma dosis o la siguiente dosis más baja. - Si no se recupera a la línea de base dentro de las 2 semanas, suspender permanentemente mobocertinib.
	Insuficiencia cardíaca de Grado ≥ 2 o disminución de la fracción de eyección de Grado 3 o 4	Suspender mobocertinib de forma permanente.
Diarrea (ver Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso, 4.4)	Grado 1 Primera Ocurrencia o Tolerable Grado 2	No se requiere modificación de la dosis. Iniciar el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) al inicio de la diarrea.
	Intolerable o recurrente Grado 2 o Grado 3	- Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1. - Reanudar mobocertinib a la misma dosis o la siguiente dosis más baja.
Elevación de amilasa/lipasa (ver Efectos indeseables, 4.8)	Grado 4	Primera aparición - Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1. - Si se recupera dentro de las 2 semanas, reanude mobocertinib a la siguiente dosis más baja. - Si no se recupera a $\leq$ Grado 1 dentro de 2 semanas, suspenda permanentemente mobocertinib. Reaparición - Suspender mobocertinib de forma permanente.
	Grado 2 ($>2,0 - 5,0 \times$ ULN y asintomático)	Continúe con mobocertinib en la misma dosis o en la siguiente dosis más baja.
	Asintomático Grado 3 ($>5,0 \times$ ULN)	- Suspender mobocertinib hasta recuperación $\leq$ Grado 1. - Si se recupera dentro de las 2 semanas, reanude mobocertinib a la misma dosis o la siguiente dosis más baja. - Si no se recupera a $\leq$ Grado 1 dentro de las 2 semanas, suspenda permanentemente mobocertinib.
	Grado 3 o Grado 4 Sintomático	- Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1. - Si se recupera dentro de las 2 semanas, reanude mobocertinib a la siguiente dosis más baja. - Si no se recupera a $\leq$ Grado 1 dentro de 2 semanas, suspenda permanentemente mobocertinib.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otras toxicidades no Hematológicas (ver Efectos indeseables, 4.8)	Grado 2 o Grado 3 Intolerable o Recurrente	- Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1. - Reanudar mobocertinib a la misma dosis o la siguiente dosis más baja.
	Grado 3 o 4	- Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1. - Reanudar mobocertinib a la siguiente dosis más baja o considere la interrupción permanente de mobocertinib.
Toxicidad Hematológica (ver Efectos indeseables, 4.8)	Grado 3	- Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 2. - Reanudar mobocertinib a la misma dosis o la siguiente dosis más baja.
	Grado 4	- Suspender mobocertinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1. - Reanudar mobocertinib a la siguiente dosis más baja o considerar la interrupción permanente de mobocertinib.

ULN = límite superior normal

* Calificado según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer. Versión 5.0 (NCI CTCAE v5).

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis de mobocertinib para pacientes mayores de 65 años según los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales.

En estudios de mobocertinib, no hubo diferencias clínicamente significativas en eficacia entre pacientes menores de 65 años y pacientes de 65 años o más.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mobocertinib en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis de mobocertinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada ≥ 30 mL/min/1.73 m²). La dosis recomendada de mobocertinib para pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min/1.73 m²) no ha sido establecida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de mobocertinib para pacientes con insuficiencia hepática leve [bilirrubina total $\leq$ límite superior normal (ULN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ ULN o bilirrubina total > 1 a 1.5 veces ULN y cualquier AST)]. La dosis recomendada de mobocertinib para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no ha sido establecida.).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma de administración

Mobocertinib es para uso oral. Mobocertinib se puede tomar con o sin alimentos aproximadamente a la misma hora cada día. No abra, mastique ni disuelva el contenido de las cápsulas.

Poblaciones especiales

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Mobocertinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada según su mecanismo de acción y los datos de estudios de reproducción en animales. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de mobocertinib en mujeres embarazadas.

Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto y que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con mobocertinib. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con mobocertinib y durante 1 mes después de la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de mobocertinib.

En un estudio preliminar de desarrollo embrionario en ratas, no hubo evidencia de teratogenicidad (dismorfogénesis) a ninguna dosis; sin embargo, a una dosis que causó toxicidad materna, hubo efectos adversos en el desarrollo embrionario, incluida embriofetalidad (muerte embrionaria) y efectos en el crecimiento fetal (disminución del peso fetal)

Lactancia

Se desconoce si mobocertinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Muchos fármacos se excretan en la leche humana y, como resultado, podría haber un potencial de eventos adversos en los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con mobocertinib y durante 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad en animales con mobocertinib; sin embargo, se observaron disminuciones generalmente reversibles en el peso de los órganos y cambios microscópicos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en los estudios de toxicidad en animales que cumplen con las BPL que pueden indicar efectos potenciales sobre la fertilidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto basado en la CCDS versión 2.0 allegado mediante radicado 20221177279
- IPP basado en la CCDS versión 2.0 allegado mediante radicado 20221177279

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir basados en la ficha técnica básica de la empresa (CCDS) versión 2.0 allegada mediante radicado 20221177279 para el principio activo mobocertinib en la indicación “tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino”.

Mobocertinib es un inhibidor de la tirosin-quinasa (ITK) con cierta selectividad por la mutación de inserción del exón 20 de EGFR, los pacientes con NSCLC con mutaciones en EGFR ex20ins tienen un peor pronóstico en comparación con aquellos con mutaciones comunes en EGFR (mediana de supervivencia general [SG]: 16,5 frente a 33,0 meses) o mutaciones de EGFR poco comunes (SG 16,8 frente a 22,5 meses) y los tratamientos disponibles con quimioterapia basada en platino o ITK de EGFR proporcionan limitado beneficio.

Como soporte presenta estudios de desarrollo preclínico pertinentes, que incluyeron estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos *in vitro* y en modelos animales, en los que se encontró que las principales toxicidades fueron gastrointestinales, dermatológicas, hematológicas y reproductivas, en general reversibles y similares a las descritas para otros ITK de EGFR; no hubo evidencia de genotoxicidad, mutagenicidad o fototoxicidad; no se desarrollaron estudios de carcinogenicidad pues la indicación propuesta es cáncer avanzado. La información derivada de estudios preclínicos fue suficiente para justificar el desarrollo de estudios clínicos.

Presenta estudios de tolerabilidad, seguridad y farmacocinética en voluntarios sanos (TAK-788 1001, TAK-788 1002, TAK-788 1005 y TAK-788 1006), un estudio de búsqueda

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de dosis en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico (TAK-788 1003) y un estudio de interacción con midazolam en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico (TAK-788 1004).

Como soporte clínico principal presenta resultados con corte a noviembre de 2020 y noviembre 2021 del estudio en curso AP32788-15-101 (NCT02716116), planificado para finalizar en marzo de 2023, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, abierto, de un solo brazo, que se desarrolla en tres partes. La primera parte tuvo el objetivo de definir dosis, la segunda incluye 7 cohortes denominadas de expansión, diferenciadas por características histológicas y bioquímicas de los participantes; una de ellas incluyó pacientes con tumores sólidos que no sean NSCLC con mutaciones de EGFR/HER2 contra las cuales mobocertinib es activo, sin metástasis activas en el SNC. La parte 3, es la de principal interés para el trámite, es la denominada cohorte de expansión Exclaim, la cual incluye 96 pacientes con mutación de inserción en el exón 20 del EGRF quienes previamente recibieron al menos una línea de tratamiento, se les administró mobocertinib 160 mg/día vía oral, hasta progresión de la enfermedad, intolerancia, o criterios predefinidos. Con mediana de seguimiento 13 meses, se encontró tasa de respuesta objetiva (ORR) de 25% (IC 95%: 17-35%), mediana de duración de respuesta (DOR) no alcanzada (IC 95%: 5.6 a No alcanzada); sobrevida libre de progresión (PFS) 7.3 meses (IC95%: 5.6 a 9.1). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea y erupción grado 3 a 4 en 41% de los pacientes. Resultados similares de eficacia se encontraron en el corte de noviembre 2021 con mediana de seguimiento de 24,8 meses. También presenta resultados de 114 pacientes previamente tratados con platino, la mayoría de los cuales están incluidos en la cohorte Exclaim (Parte 1 [n = 6]; Cohorte de expansión 1 de la Parte 2 [n = 22]; y Parte 3 [n = 86]).

Adicionalmente presenta información de dos publicaciones en los que realizaron comparación indirecta de los resultados de los 114 pacientes previamente tratados con platino incluidos en el estudio versus datos obtenidos de pacientes tratados en “mundo real”; el primero de los cuales comparó con 50 pacientes que recibieron otros tratamientos en al menos segunda línea (20% ITK de EGFR, 40 % inmunoterapia sola y 40 % quimioterapia ± inmunoterapia o anticuerpo monoclonal), señalan sobrevida libre de progresión 7,3 meses en el estudio con mobocertinib versus datos de “mundo real” con otras terapias 3,3 meses, tasa de respuesta objetiva confirmada 35% versus 12%, sobrevida global 24 versus 12,4 meses. La otra publicación presenta la comparación versus 43 pacientes tratados previamente con platino (37,7% inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR, 26% y 9% quimioterapia mono o doble respectivamente, 19% inmunoterapia sola y 9% combinada con quimioterapia doble); la respuesta objetiva confirmada (cORR) fue del 35 % en los 114 pacientes del estudio frente al 0 % en los 43 tratados en “mundo real”, la mediana de PFS fue de 7,3 frente a 2,5 meses y la mediana de SG fue de 24,0 frente a 9,8 meses respectivamente.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La evaluación de efecto sobre la calidad de vida sugiere que es neutro, con mejoría de síntomas respiratorios y deterioro de síntomas digestivos respecto al estado basal.

Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el real beneficio y los potenciales daños (efectos nocivos) del medicamento en la indicación solicitada para establecer un balance beneficio/daño favorable, el soporte clínico es considerado con alto riesgo de sesgo (estudio abierto y sin grupo control y comparaciones indirectas) y el beneficio clínico potencial no es sustancial.

La Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo (con especial énfasis en el incremento del riesgo de arritmias y falla cardíaca), preferiblemente evidencia con menor riesgo de sesgo, en este sentido considera prudente esperar resultados de los estudios TAK-788-3001 (NCT04129502) y TAK-788-3003, en pacientes con indicaciones relacionadas con las solicitada, de los cuales el interesado presenta resumen del diseño metodológico.

La Sala solicita al interesado que justifique, a la luz del Decreto 2085 de 2002 cuales son los argumentos para declarar como nueva entidad química con protección de datos, teniendo en cuenta que se observa similitud de mobocertinib con otros agentes del mismo grupo farmacológico, tales como imatinib.

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

3.1.1.4. VERQUVO® 2.5 MG TABLETAS

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

Composición:

Cada tableta contiene 2.5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

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

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy inusual ($< 1/10,000$).

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

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

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

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

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

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

Dosis omitida:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Pacientes pediátricos:

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

Pacientes geriátricos:

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

Enfermedad renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.5. VERQUVO® 10 MG TABLETAS

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

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardíaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección reducida(<40%), en combinación con otros tratamientos para la IC.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

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

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

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

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Dosis omitida:

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

Pacientes pediátricos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Pacientes geriátricos:

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

Enfermedad renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.6. LAXENOL 10 MG

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

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 10 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones cognitivas adversas

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

Actividades peligrosas

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

Inestabilidad hemodinámica

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

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

Convulsiones

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

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

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

Abuso de sustancias múltiples

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

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

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

Embarazo

Resumen de riesgo

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

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

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

Lactancia

Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol.

Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

Uso geriátrico

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

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

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes.

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

Efecto del polimorfismo CYP2C9

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

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

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

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

Reacciones adversas comunes:

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

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

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

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

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

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

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

Sistema musculoesquelético: Mialgias

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

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

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

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

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

Efectos cardíacos aditivos

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

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

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

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

Fármacos con alto contenido de proteínas

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Dosis inicial

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Titulación de la dosis

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

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

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

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

Dosis inicial

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

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

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

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

Titulación de la dosis

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

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

3.1.1.7. LAXENOL 5 MG

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

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 5 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

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

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

Reacciones cognitivas adversas

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

Actividades peligrosas

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

Inestabilidad hemodinámica

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

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

Convulsiones

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

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

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

Abuso de sustancias múltiples

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol. Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

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

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

Embarazo

Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

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

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

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

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

Lactancia

Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol.

Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Uso geriátrico

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

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

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

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

Efecto del polimorfismo CYP2C9

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

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

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

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

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

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

Reacciones adversas comunes:

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

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

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

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

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

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

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

Sistema musculoesquelético: Mialgias

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

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia de postcomercialización

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

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

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

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

Efectos cardíacos aditivos

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

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

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

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

Fármacos con alto contenido de proteínas

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Dosis inicial

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

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

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

Titulación de la dosis

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

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

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

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

Dosis inicial

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas. El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

Titulación de la dosis

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

La dosis máxima es de 15 mg/m^2 por dosis de 4 a 6 dosis por día.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. LUXTURNA®

Expediente : 20210939
Radicado : 20211184732
Fecha : 13/09/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Componente	Concentración del producto farmacéutico	Cantidad (mg/ml)	Función/Objetivo
SPK-RPE65 AAV2-hRPE65v2 (voretigén neparvovec) Spark Therapeutics, Inc.	$(5 \times 10^{12}$ genomas vectoriales/ml)	0,05	Vector (sustancia activa)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable

Indicaciones:

Luxturna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada que tienen suficientes células retinianas viables.

Contraindicaciones:

Infección ocular o periocular.
Inflamación intraocular en actividad.

Precauciones y advertencias:

Endoftalmitis
Disminución permanente de la agudeza visual
Alteraciones retinianas
Aumento de la presión intraocular
Expansión de las burbujas de aire intraoculares
Secreción del vector
Catarata

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Tabla 7-1 porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Voretigén neparvovec			Categoría de frecuencia
	Estudio 101 + estudio 102 (N = 12 sujetos) n (%)	Estudio 301 (N = 29 sujetos) n (%)	Estudios 101 + 102 + 301 (N = 41 sujetos) n (%)	
Trastornos oculares				
Hiperemia conjuntival ^a	8 (67)	1 (3)	9 (22)	Muy frecuente
Catarata	3 (25)	5 (17)	8 (20)	Muy frecuente
Desgarro retiniano	1 (8)	3 (10)	4 (10) ^b	Frecuente
Agujero macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Frecuente
Depósitos retinianos ^b	0	3 (10)	3 (7)	Frecuente
Dellen corneal	3 (25)	0	3 (7)	Frecuente
Inflamación ocular	0	2 (7)	2 (5)	Frecuente
Maculopatía ^c	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Irritación ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Dolor ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Desprendimiento de retina	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia retiniana	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia coroidea	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Endoftalmitis	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Degeneración macular ^d	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Quiste conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Trastorno ocular ^e	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Hinchazón ocular	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacciones

Vía de administración: inyección subretiniana

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe ser un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular quien inicie y administre el tratamiento.

Los pacientes recibirán una dosis única de $1,5 \times 10^{11}$ gv de Luxturna en cada ojo. Cada dosis se administrará en el espacio subretiniano y en un volumen total de 0,3 ml. Luxturna se administra primero en un ojo y a los pocos días (pero no menos de seis) en el otro.

Tratamiento inmunomodulador

Antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador y de administrar Luxturna es indispensable comprobar si el paciente presenta síntomas de infección activa del tipo que sea; si se confirma la infección, deberá posponerse el comienzo del tratamiento hasta que el paciente se recupere.

Se recomienda que desde tres días antes de administrar Luxturna en el primer ojo se instaure un tratamiento inmunomodulador según el esquema descrito en la tabla 4-1. En el segundo ojo, el tratamiento inmunomodulador deberá iniciarse según el mismo esquema y reemplazará al del primer ojo si este aún no ha finalizado.

Tabla 1-1 tratamiento inmunomodulador pre y postoperatorio

Preoperatorio	Durante los 3 días anteriores a la administración	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
	Durante 4 días (incluido el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
Postoperatorio	Seguidamente, durante 5 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg/d (máximo: 20 mg/d)
	Seguidamente, durante 5 días, una dosis en días alternos	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg en días alternos (máximo: 20 mg/d)

Poblaciones especiales

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática o renal

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en pacientes con disfunción hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en niños menores de 4 años. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes pediátricos de 4 años en adelante.

Pacientes geriátricos (65 años o más)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en los pacientes de 65 años en adelante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 Abr 2019 allegado mediante radicado No. 20211184732
- IPP versión 1.0 Abr 2019 allegado mediante radicado No. 20211184732
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20211184732

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

3.1.2.2. TEPEZZA®

Expediente : 20234945
Radicado : 20221175955
Fecha : 8/08/2022
Interesado : Horizon Therapeutics Ireland DAC

Composición:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cada vial contiene 500 mg de Teprotumumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Indicaciones:

TEPEZZA se indica para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones a la infusión

TEPEZZA puede causar reacciones a la infusión. Las reacciones a la infusión se informaron en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con TEPEZZA. Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión incluyen aumentos transitorios de la presión arterial, calor, taquicardia, dolor de cabeza y dolor muscular. Las reacciones a la infusión pueden ocurrir durante cualquier infusión o dentro de 1,5 h después de la infusión. Las reacciones a la infusión informadas fueron usualmente leves o moderadas en cuanto a su gravedad y se pueden solucionar con corticoesteroides y antihistamínicos. Se debe considerar la medicación previa a los pacientes que experimentan una reacción a la infusión con un antihistamínico, un antipirético, un corticoesteroide y/o se deberá administrar todas las infusiones siguientes a una velocidad más lenta.

Exacerbación de Enfermedad de Intestino Irritable preexistente

TEPEZZA puede causar la exacerbación de una enfermedad de Intestino Irritable preexistente (IBD). Vigile a los pacientes con una IBD por brotes de la enfermedad. Si se sospecha una exacerbación de IBD, considere interrumpir TEPEZZA.

Hiperglucemia

La hiperglucemia o el aumento de glucosa en sangre puede ocurrir en pacientes tratados con TEPEZZA. En los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes (dos tercios de los cuales tenían diabetes preexistente o tolerancia alterada a la glucosa) experimentaron hiperglucemia. Las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia se deben controlar con medicación especial para la glucemia, si es necesario.

Vigile que los pacientes no tengan la glucosa en sangre elevada o síntomas de hiperglucemia mientras estén en tratamiento con TEPEZZA. Los pacientes con diabetes preexistente deben estar bajo control de glucemia apropiado antes de recibir TEPEZZA.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los hallazgos hechos en animales y en su mecanismo de acción de inhibir el factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1R), TEPEZZA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se han llevado a cabo estudios adecuados y controlados con TEPEZZA en mujeres embarazadas. No hay suficiente información de TEPEZZA usada en mujeres embarazadas como para informar cualquier riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco. La exposición intra útero de teprotumumab con una dosis por semana de teprotumumab en monos cynomolgus durante el embarazo resultó en trastornos externos y óseos. La exposición a teprotumumab puede llevar a un aumento de la pérdida fetal [ver datos]. Por lo tanto, TEPEZZA no debe usarse durante el embarazo y se deben implementar formas correctas de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y los 6 meses después de la última dosis de TEPEZZA. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento, se debe discontinuar TEPEZZA y se debe informar a la paciente sobre los posibles riesgos fetales.

Se desconocen los antecedentes de malformaciones congénitas graves y de abortos para la población indicada. En EE. UU. se estima que los antecedentes de riesgos estimados en la población general de defectos congénitos y abortos en embarazos clínicamente diagnosticados son de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos de animales

En un estudio piloto de desarrollo embriofetal, se les administró a siete monas cynomolgus embarazadas una dosis a nivel intravenoso de teprotumumab 75 mg/kg (2,8 dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) según AUC) una vez por semana desde la gestación al día 20 hasta el final de la gestación. La incidencia de abortos fue más alta en el grupo tratado con teprotumumab comparado con el grupo de referencia. Teprotumumab causa restricción del desarrollo fetal durante el embarazo, pérdida del tamaño y peso en la cesárea, disminución del peso y tamaño placentario y disminución del volumen de líquido amniótico. Se observaron múltiples alteraciones esqueléticas y externas en cada feto expuesto, que incluyen: malformaciones craneales, hipotelorismo, micrognatia, nariz fileña y trastornos en la osificación de huesos del cráneo, esternones, carpales, tarsales y dientes. El nivel sin efectos adversos observados en madres fue en la dosis de prueba de teprotumumab de 75 mg/kg (NSEAO).

Según el mecanismo de acción de inhibición de IGF-1R, la exposición posnatal a teprotumumab puede causar daño.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de TEPEZZA en la leche humana, los efectos en infantes en lactancia o los efectos en la producción de leche.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hombres y mujeres en edad reproductiva

Anticonceptivos

Mujeres

Según su mecanismo de acción de inhibidor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 IGF-1R, TEPEZZA puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)]. Se le aconseja a las mujeres en edad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar el tratamiento con TEPEZZA, durante y 6 meses después de la última dosis de TEPEZZA.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 171 pacientes en dos ensayos aleatorizados, 15% eran mayores de 65 años o más, el otro número de pacientes de 65 años o más fue similar entre los grupos de tratamiento. No hubo diferencias generales en la eficacia o seguridad entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes (menores de 65 años de edad).

Reacciones adversas:

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones sumamente diversas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de otro fármaco en el ensayo clínico, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Se evaluó la seguridad de TEPEZZA en dos estudios clínicos aleatorizados de doblemente enmascarados controlados con placebo (Estudio 1 [NCT:01868997] y Estudio 2 [NCT:03298867]) que consistieron de 170 pacientes con enfermedad ocular tiroidea (84 recibieron TEPEZZA y 86 recibieron placebo). Tanto los pacientes que fueron tratados con TEPEZZA (con 10 mg/kg en la primera infusión y con 20 mg/kg en las 7 infusiones restantes) como a los que se les administró placebo recibieron una infusión intravenosa cada 3 semanas para un total de 8. La mayoría de los pacientes completaron 8 infusiones (el 89% de los que recibieron TEPEZZA y el 93% de los que recibieron placebo).

Las reacciones adversas más comunes ocurrieron en una incidencia mayor en el grupo TEPEZZA ($\geq 5\%$) que en el grupo de referencia durante el periodo del tratamiento en el Estudio 1 y en el Estudio 2 están resumidas en la Tabla 3.

Además, se informaron desórdenes menstruales (amenorrea, metrorragia, dismenorrea) en aproximadamente el 23% (5 de 22 pacientes) de las mujeres menstruantes tratadas con

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



TEPEZZA comparados con el 4% (1 de 25 pacientes) tratados con placebo en los ensayos clínicos.

Tabla 3. Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5% de los pacientes tratados con TEPEZZA y con mayor incidencia que el placebo

Reacciones adversas	TEPEZZA N = 84 N (%)	Placebo N = 86 N (%)
Espasmos musculares	21 (25%)	6 (7%)
Náuseas	14 (17%)	8 (9%)
Alopecia	11 (13%)	7 (8%)
Diarrea	10 (12%)	7 (8%)
Fatiga ^a	10 (12%)	6 (7%)
Hiper glucemia ^b	8 (10%)	1 (1%)
Insuficiencia auditiva ^c	8 (10%)	0
Disgeusia	7 (8%)	0
Dolor de cabeza	7 (8%)	6 (7%)
Sequedad de la piel	7 (8%)	0

^a Fatiga incluye astenia

^b Hiper glucemia incluye un incremento de la glucosa en sangre

^c Insuficiencia auditiva (incluye sordera, disfunción de las trompas de Eustaquio, hiperacusia, hipoacusia y autofonia)

Interacciones:

No se han realizado estudios evaluando la interacción potencial de TEPEZZA

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Modo de uso

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TEPEZZA es una infusión intravenosa de 10 mg/kg para la dosis inicial, seguida de una infusión intravenosa de 20 mg/kg cada tres semanas por 7 infusiones adicionales.

Reconstitución y preparación

Paso 1: Calcule la dosis (mg) y determine el número de viales que se necesitan para la posología de 10 o 20 mg/kg, basado en el peso del paciente. Cada vial de TEPEZZA contiene 500 mg del anticuerpo teprotumumab.

Paso 2: Use la técnica apropiada de asepsia y diluya cada vial de TEPEZZA con 10 mL de agua destilada estéril para la inyección, USP. Asegúrese de que el flujo del diluyente no esté

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dirigido al polvo liofilizado, que posee apariencia compacta. No agite, sino mezcle suavemente la solución, rotando el vial hasta que el polvo liofilizado se disuelva. La solución reconstituida tiene un volumen de 10,5 mL. Retire 10,5 mL de la solución reconstituida para obtener 500 mg. Luego de la reconstitución la concentración final es de 47,6 mg/mL.

Paso 3: La solución de TEPEZZA, una vez reconstituida, debe diluirse en solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, antes de la infusión. Antes de añadir el volumen reconstituido de TEPEZZA necesario para la dosis del paciente, se recomienda retirar de la bolsa para infusión con una jeringa estéril un volumen equivalente de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP. Descarte la solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP retirada de la bolsa para infusión.

Paso 4: Retire el volumen requerido de lo(s) vial(es) de TEPEZZA reconstituido basado en el peso del paciente (en kg) y transfiera a la bolsa para infusión que contiene la solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP para preparar la solución diluida con un total de 100 mL (para una dosis menor a 1800 mg) o 250 mL (para una dosis de 1800 mg o mayor). Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No sacuda.

El producto no contiene conservantes. El tiempo total de almacenamiento combinado de la solución reconstituida de TEPEZZA en el vial y en la solución diluida en la bolsa de la infusión con la solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP es de un total de 4 horas a temperatura ambiente 20°C a 25°C o hasta 48 horas en refrigeración protegida de la luz 2°C a 8°C. Si se refrigera antes de la administración, permita que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de realizar la infusión.

La solución parenteral se deben inspeccionar visualmente, si la solución y el contenedor lo permiten, para ver si hay partículas en suspensión o decoloración antes de la infusión. Después de la reconstitución, TEPEZZA es una solución incolora o ligeramente amarillada, de color claro a opalescente, que no posee partículas en suspensión. Descarte la solución si se observan partículas en suspensión o decoloración.

No congele la solución reconstituida o la solución diluida. Descarte el(los) vial(es) y todo el contenido no utilizado.

No se han observado incompatibilidades entre TEPEZZA y bolsas de polietileno (PE), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PUR), poliolefina (PO) o equipos de administración intravenosa.

Administración

Administre la solución diluida por vía intravenosa durante 90 minutos para las primeras dos infusiones. Si es bien tolerada, el tiempo mínimo de las siguientes infusiones se puede reducir a 60 minutos. Si no es bien tolerada, el tiempo mínimo de las siguientes infusiones se debe mantener en 90 minutos.

No administre como pulso o bolo intravenoso. TEPEZZA no se debe infundir en forma concomitante con otros agentes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 de nueva concentración con fines de registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Inserto versión TEP-CO-PI-001(es)Junio2022 allegado mediante radicado No. 20221175955
- IPP versión TEP-CO-PI-001(es)Junio2022 allegado mediante radicado No. 20221175955

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, inserto e información para prescribir versión TEP-CO-PI-001(es)Junio2022 allegados mediante radicado No. 20221175955 para el principio activo teprotumumab en la indicación "... tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea".

- La enfermedad ocular tiroidea es una enfermedad autoinmune rara, seria, debilitante y dolorosa, asociada con comorbilidades que pueden conducir a alteraciones visuales. Los pacientes pueden presentar dolor orbitario, inflamación periorbitaria, proptosis, retracción palpebral, estrabismo y diplopía, la severidad puede progresar y ser una amenaza para la visión en 6% de los pacientes; para su tratamiento se han utilizado corticoides, radioterapia y cirugía con pobres resultados.
- Teprotumumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) completamente humano inhibidor del factor de crecimiento similar a la insulina 1.
- Como soporte presenta estudios de desarrollo preclínico acordes con las características del principio activo, que incluyeron la estudios de dosis repetida (7 a 39 semanas), efectos en desarrollo y reproducción, tolerancia ocular local, reactividad cruzada tisular y estudio de hemocompatibilidad, en los que se reportan daños a nivel del timo, en el desarrollo fetal y teratogenicidad; no se desarrollaron estudios de mutagenicidad por no ser requeridos para anticuerpos monoclonales, ni estudios de carcinogenicidad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para los que se solicitó exención. La información derivada de estos estudios fue suficiente para justificar el desarrollo de estudios clínicos.

- Refiere 10 estudios clínicos fase 1 de tolerabilidad, farmacocinética, farmacodinamia, actividad antitumoral y eficacia preliminar en otras indicaciones como diabetes, tumores sólidos, seno, sarcoma, pulmón y linfomas.
- Como soporte clínico para la indicación solicitada presenta dos estudios fase 3:
 - TED01RV (NCT01868997), aleatorizado, doble ciego, versus placebo, incluyó 87 pacientes, 42 de los cuales recibieron por infusión intravenosa 10 mg/k de teprotumumab en la primera dosis, seguida de 20 mg/k cada tres semana y 45 recibieron 8 infusiones de placebo, una cada 3 semanas, se realizó seguimiento adicional por 48 semanas (36 de los que recibieron medicamento en periodo inicial y 38 placebo). El desenlace principal fue la tasa de respuesta en la variable compuesta: reducción de 2 puntos o más en la puntuación de actividad clínica (escala de 0 a 7) y una reducción de 2 mm o más en la proptosis en el ojo del estudio, en ausencia de una cantidad correspondiente de empeoramiento en el ojo no estudiado. La proporción de pacientes respondedores en la semana 24 fue de 69% (29/42) en el grupo que recibió teprotumumab y de 20 % (9/45 sujetos) en el grupo que recibió placebo ($P<0,001$; OR 8,86, IC del 95 %: 3,293, 23,825). Los eventos adversos asociados al tratamiento más comunes que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió teprotumumab fueron náusea (19% vs 9%), espasmos musculares (19% vs 5%), diarrea (14% vs 5%), hiperglicemia (12% vs 5%), disgeusia (7% vs 0); se presentaron más eventos adversos serios en el grupo que recibió teprotumumab (12% vs 5%).
 - HZNP- TEP-301 (NCT03298867, OPTIC), aleatorizado, doble ciego, versus placebo, incluyó 83 pacientes (41 recibieron 8 infusiones de teprotumumab, una cada 3 semanas, la primera de 10 mg/kg, las 7 restantes de 20 mg/kg; 42 recibieron 8 infusiones de placebo), se realizó seguimiento adicional por 48 semanas. El desenlace principal fue la disminución de más de 2 mm en proptosis en la semana 24 que fue de 82,9% (34 de 41) en los que recibieron teprotumumab versus 9,5% (4 de 34) en los que recibieron placebo ($P<0,001$; OR 8,86, IC del 95 %: 3,293, 23,825). Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió teprotumab fueron espasmos musculares (31,7 % frente a 9,5 %), alopecia (19,5 % frente a 11,9 %), náuseas (14,6 % frente a 9,5 %), fatiga (12,2 % frente a 2,4 %), disgeusia (9,8 % frente a 0), Piel seca (9,8% vs 0), Mareos (7,3% vs 0) y Amenorrea (7,3% vs 0). Se presentaron más eventos adversos serios en el grupo que recibió teprotumumab (5% vs 2%).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Adicionalmente presenta resultados del estudio HZNP- TEP-302 (NCT03461211, OPTIC-X), abierto, de extensión, sin control, incluyó 51 pacientes no respondedores o en recaída de los incluidos en estudio 301 (OPTIC), 37 habían recibido placebo y 14 teprotumumab en estudio inicial), todos recibieron nuevo ciclo de 24 semanas. El 89% de los que habían recibido placebo y 54% de los que recibieron teprotumumab en el estudio inicial presentaron disminución de proptosis de más de 2 mm a la semana 24.
- Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo del medicamento en la indicación, pues no es clara la relevancia clínica de: 1. La disminución de proptosis de 2 mm a la semana 24, cuando la medición basal fue de alrededor de 23 mm, 2. La disminución de más de 2 puntos en el puntaje de actividad clínica y 3. La diferencia en la valoración de calidad de vida con el instrumento utilizado. Adicionalmente el reducido número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento de pacientes que recibieron teprotumumab limitan las conclusiones sobre seguridad.
- La Sala recomienda requerir al interesado para que: 1. Explique la relevancia clínica de la disminución de proptosis de 2 mm frente a las condiciones basales de hasta 23 mm; 2. Allegue información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre sobre beneficios y daños potenciales, con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento en la que se evalúen los posibles efectos benéficos en la función visual en el largo plazo, la duración de la respuesta inicial, la necesidad de dosis adicionales y los posibles eventos adversos que pueden aparecer con menor frecuencia, o a largo plazo.

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

3.1.2.3. UPLIZNA®

Expediente : 20234980
Radicado : 20221176084
Fecha : 8/08/2022
Interesado : Horizon Therapeutics Ireland DAC

Composición:

- Cada vial contiene 100 mg de inebilizumab en 10 ml a una concentración de 10 mg/ml

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

Uplizna está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastornos de la gama de la neuromielitis óptica (TGNMO) que son seropositivos para los anticuerpos antiacuaporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Infección activa grave, incluida una infección crónica activa como la hepatitis B.
Tuberculosis activa o latente no tratada.
Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
Estado de inmunodepresión grave
Neoplasias activas.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Inebilizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad como cefalea, náuseas, somnolencia, disnea, fiebre, mialgia, erupción u otros síntomas. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, pero se observaron durante las perfusiones posteriores. Aunque son raras, se produjeron reacciones a la perfusión graves en los ensayos clínicos de inebilizumab

Antes de la perfusión

Se debe administrar premedicación con un corticoesteroide (p. ej., entre 80 y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o equivalente), un antihistamínico (p. ej., entre 25 y 50 mg de difenhidramina por vía oral o equivalente) y un antipirético (p. ej., entre 500 y 650 mg de paracetamol por vía oral o equivalente). En el estudio crucial, se administró un ciclo de 2 semanas de corticoesteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana) al comienzo del tratamiento con inebilizumab

Durante la perfusión

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones relacionadas con la perfusión. Las recomendaciones de tratamiento de las reacciones a la perfusión dependen del tipo y la gravedad de la reacción. En el caso de reacciones a la perfusión potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento de forma inmediata y permanente y se debe administrar el tratamiento complementario adecuado. En el caso de reacciones a la perfusión menos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



graves, el tratamiento puede implicar detener temporalmente la perfusión, reducir la velocidad de perfusión y/o administrar un tratamiento sintomático.

Después de la perfusión

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones a la perfusión durante, al menos, una hora después de finalizar la perfusión.

Infecciones

Inebilizumab provoca una disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica y en las concentraciones de Ig, lo que es coherente con el mecanismo de acción de la disminución de linfocitos B. También se informó de disminuciones en el recuento de neutrófilos. Por tanto, inebilizumab puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones

Se debe obtener un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses previos) que incluya diferenciales e inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab. También se recomiendan evaluaciones periódicas del RSC, incluidos diferenciales e inmunoglobulinas, durante el tratamiento y después de la interrupción de este hasta que se produzca la repleción de linfocitos B. Antes de cada perfusión de inebilizumab, se debe determinar si existe una infección importante desde el punto de vista clínico. En caso de infección, se debe retrasar la perfusión de

inebilizumab hasta que se resuelva la infección. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre los síntomas de infección. Se debe considerar la interrupción del tratamiento si un paciente presenta una infección oportunista grave o infecciones recurrentes si los niveles de Ig indican una alteración inmunitaria.

Las infecciones más frecuentes informadas por pacientes con TGNMO tratados con inebilizumab durante el período controlado aleatorizado (PCA) y el período abierto (PA) incluyeron infección del tracto urinario (26,2 %), nasofaringitis (20,9 %), infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), influenza (8,9 %) y bronquitis (6,7 %).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha observado riesgo de reactivación del VHB con otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B. Los pacientes con VHB crónico fueron excluidos de los ensayos clínicos con inebilizumab. Se debe realizar una prueba de detección del VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab. Inebilizumab no se debe administrar a pacientes con hepatitis activa debido al VHB que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis HBsAg B (AgsHB) o el anticuerpo antinuclear de la hepatitis B (AcnHB). Los pacientes que sean portadores crónicos del VHB [AgsHB+] deben consultar a un experto en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo

Virus de la hepatitis C

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes positivos para el VHB fueron excluidos de los ensayos clínicos con inebilizumab. Se requiere una prueba de detección inicial del VHC para detectar e iniciar el tratamiento antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realizar una prueba de detección de infección latente. En el caso de pacientes con tuberculosis activa o prueba de detección de tuberculosis positiva sin antecedentes de tratamiento adecuado, se debe consultar a expertos en enfermedades infecciosas antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (VJC) que suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos y que puede provocar la muerte o una discapacidad grave. Se han observado infecciones por VJC que dan lugar a LMP en pacientes tratados con otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B.

En los ensayos clínicos de inebilizumab, un participante falleció tras el desarrollo de lesiones cerebrales nuevas para las que no se pudo determinar un diagnóstico definitivo. Sin embargo, el diagnóstico diferencial incluyó un ataque atípico de TGNMO, una LMP o una encefalomiелitis diseminada aguda.

Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los resultados de las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) que puedan ser indicativos de LMP. Los resultados de la RMN pueden ser evidentes antes que los signos o los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad.

Al primer signo o síntoma indicativo de LMP, se debe suspender el tratamiento con inebilizumab hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP. Se debe considerar una evaluación adicional, incluida la consulta con un neurólogo, una RMN, preferiblemente con contraste, pruebas del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del VJC y evaluaciones neurológicas repetidas. Si se confirma, se debe interrumpir el tratamiento con inebilizumab.

Neutropenia tardía

Se han informado casos de neutropenia de comienzo tardío. Aunque algunos casos fueron de grado 3, la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2. Se han informado casos de neutropenia de comienzo tardío al menos 4 semanas después de la última perfusión de inebilizumab. Para pacientes con signos y síntomas de infección, se recomienda la medición de neutrófilos en sangre.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de los pacientes con inmunodepresión grave

Los pacientes en un estado de inmunodepresión grave no deben recibir tratamiento hasta que se resuelva el trastorno.

Inebilizumab no se ha probado junto con otros inmunodepresores. Si se combina con otro tratamiento inmunodepresor, se debe considerar la posibilidad de un aumento de los efectos inmunodepresores.

No se han estudiado pacientes con una inmunodeficiencia congénita o adquirida conocida, incluida la infección por el VIH o la esplenectomía.

Vacunas

Todas las inmunizaciones se deben administrar según las pautas de inmunización, al menos, 4 semanas antes del inicio de inebilizumab. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados tras el tratamiento con inebilizumab y no se recomienda la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados durante el tratamiento y hasta la repleción de linfocitos B.

Los lactantes de madres expuestas a inebilizumab durante el embarazo no deben recibir vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados antes de confirmar la recuperación de los recuentos de linfocitos B en el lactante. La disminución del número de linfocitos B en estos recién nacidos expuestos puede aumentar el riesgo que presentan las vacunas

elaboradas con microbios vivos o atenuados. Las vacunas no vivas, según se indique, se pueden administrar antes de la recuperación del número de linfocitos B y de la disminución de la concentración de Ig, pero se debe considerar una consulta con un especialista calificado para evaluar si una respuesta inmunitaria protectora está presente.

Tiempo de repleción de linfocitos B

Se desconoce el tiempo de repleción de los linfocitos B tras la administración de inebilizumab. La disminución del número de linfocitos B hasta alcanzar un valor por debajo del límite inferior de la normalidad se mantuvo en el 94 % de los pacientes durante al menos 6 meses después del tratamiento.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de inebilizumab durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe indicar a las pacientes que, si están embarazadas o tienen previsto quedar embarazadas mientras toman inebilizumab, deben informar a su profesional sanitario. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que dan como resultado tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante y hasta 6 meses después de la última administración de Uplizna.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neoplasia maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Con base en la experiencia limitada con inebilizumab en TGNMO, los datos actuales no parecen indicar ningún aumento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Sin embargo, en este momento no se puede excluir el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 48,3 mg de sodio por dosis, que es equivalente al 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La actividad farmacológica y las reacciones adversas informadas hasta la fecha indican que la influencia de inebilizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar ,maquinase s nula o insignificante

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en pacientes tratados con inebilizumab fueron la infección del tracto urinario (26,2 %), la nasofaringitis (20,9 %), la infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), la artralgia (17,3 %) y el dolor de espalda (13,8 %), tanto en el PCA como en el PA.

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con inebilizumab en el PCA y el PA fueron las infecciones (11,1 %) (incluidas infecciones del tracto urinario [4,0 %] y neumonía [1,8 %]) y el TGNOM (1,8 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas en el ensayo clínico de inebilizumab en TGNOM se enumeran en la Tabla 2 según las siguientes categorías de frecuencia: 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 desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5. Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio, nasofaringitis, influenza	Muy frecuentes
	Neumonía, celulitis, herpes zóster, sinusitis	Frecuentes
	Sepsis, absceso subcutáneo, bronquiolitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, Neutropenia, Neutropenia de comienzo tardío	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Inmunoglobulinas disminuidas	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inebilizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión que pueden incluir cefalea, náuseas, somnolencia, disnea, fiebre, mialgia, erupción u otros síntomas. Todos los pacientes recibieron premedicación. Se observaron reacciones a la perfusión en el 9,2 % de los pacientes con TGNOM durante el primer ciclo de inebilizumab, en comparación con el 10,7 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, pero se observaron durante las perfusiones posteriores. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión que se informaron en pacientes tratados con inebilizumab fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones

El 74,7 % de los pacientes con TGNOM tratados con inebilizumab en el PCA y el PA notificaron una infección. Las infecciones más frecuentes incluyeron la infección del tracto urinario (26,2 %), la nasofaringitis (20,9 %), la infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), la influenza (8,9 %) y la bronquitis (6,7 %). Las infecciones graves informadas por más de un paciente tratado con inebilizumab fueron la infección del tracto urinario (4,0 %) y la neumonía (1,8 %).

Infecciones graves y oportunistas

Durante el PCA, no se produjeron infecciones oportunistas en ninguno de los grupos de tratamiento y se produjo una única reacción adversa infecciosa de grado 4 (neumonía atípica) en un paciente tratado con inebilizumab. Durante el PA, 2 pacientes tratados con inebilizumab (0,9 %) presentaron una infección oportunista (una de las cuales no se confirmó) y 3 pacientes tratados con inebilizumab (1,4 %) presentaron una reacción adversa infecciosa de grado 4.

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas disminuidas

De acuerdo con su mecanismo de acción, las concentraciones promedio de inmunoglobulina disminuyeron con la administración de inebilizumab. Al final del PCA de 6,5 meses, la proporción de pacientes con concentraciones por debajo del límite inferior de la normalidad fue la siguiente: IgA 9,8 % con inebilizumab y 3,1 % con placebo, IgE 10,6 % con inebilizumab y 12,5 % con placebo, IgG 3,8 % con inebilizumab y 9,4 % con placebo e IgM 29,3 % con inebilizumab y 15,6 % con placebo. Se informó sobre una única reacción adversa de IgG disminuidas (grado 2, durante el PA). La proporción de pacientes tratados con inebilizumab con concentraciones de IgG por debajo del límite inferior de la normalidad durante el año 1 fue del 7,4 % y, durante el año 2, fue del 9,9 %. Con una mediana de exposición de 3,2 años, la frecuencia de disminución moderada de IgG (300 a < 500 mg/dl) fue del 14,2 % y la frecuencia de disminución grave de IgG (< 300 mg/dl) fue del 3,6 %.

Recuentos disminuidos de neutrófilos

Después de 6,5 meses de tratamiento, se observaron recuentos de neutrófilos de entre 1,0-1,5 x 10⁹/l (grado 2) en el 7,5 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8 %

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de neutrófilos de entre 0,5-1,0 x 10⁹/l (grado 3) en el 1,7 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 0 % de los pacientes tratados con placebo. La neutropenia fue generalmente transitoria y no se asoció a infecciones graves.

Recuentos disminuidos de linfocitos

Después de 6,5 meses de tratamiento, se observó una disminución de los recuentos de linfocitos con más frecuencia en los pacientes tratados con inebilizumab que con placebo: se observaron recuentos de linfocitos de entre 500-< 800/mm³ (grado 2) en el 21,4 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 12,5 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de linfocitos entre 200-< 500/mm³ (Grado 3) en el 2,9 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8 % de los pacientes tratados con placebo. Este resultado es coherente con el mecanismo de acción de la disminución de los recuentos de linfocitos B, ya que los linfocitos B son un subconjunto de la población de linfocitos.

Informe sobre sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sobre sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite que se realice una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a informar sobre las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el apéndice V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

La vía de eliminación principal de los anticuerpos terapéuticos es la depuración por el sistema reticuloendotelial. Las enzimas del citocromo P450, las bombas de salida y los mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración de los anticuerpos terapéuticos. Por lo tanto, el posible riesgo de interacciones farmacocinéticas entre inebilizumab y otros medicamentos es bajo.

Vacunas

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados tras el tratamiento con inebilizumab. La respuesta a la inmunización podría verse afectada cuando disminuye el número de linfocitos B. Se recomienda que los pacientes completen las inmunizaciones antes del inicio del tratamiento con inebilizumab.

Inmunodepresores

Inebilizumab se ha probado y está previsto para ser utilizado como monoterapia para esta indicación. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia de la combinación de inebilizumab con otros inmunodepresores. En el estudio crucial, se administró un ciclo de 2

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semanas de corticoesteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana) a todos los participantes después de la primera administración de inebilizumab.

El uso concomitante de inebilizumab con inmunodepresores, incluidos los corticoesteroides sistémicos, puede aumentar el riesgo de infección. Los efectos de inebilizumab sobre los linfocitos B y las inmunoglobulinas pueden persistir durante 6 meses o más después de la administración.

Al iniciar el tratamiento con inebilizumab después de otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados o al iniciar otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados después de inebilizumab, se debe tener en cuenta la duración y el modo de acción de estos medicamentos debido a los posibles efectos inmunodepresores aditivos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Dosis iniciales

La dosis de carga recomendada es de 300 mg (3 viales de 100 mg) mediante una perfusión intravenosa seguida, 2 semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 300 mg.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg mediante una perfusión intravenosa cada 6 meses. Inebilizumab está indicado para el tratamiento crónico.

Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una perfusión de inebilizumab, se debe administrar lo antes posible y no retrasarla hasta la siguiente dosis programada.

Premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión

Valoración de infección

Antes de cada perfusión de inebilizumab, se debe determinar si existe una infección importante desde el punto de vista clínico. En caso de infección, se debe retrasar la perfusión de inebilizumab hasta que se resuelva la infección.

Premedicación necesaria

Se debe administrar premedicación con un corticoesteroide (p. ej., entre 80 y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión de inebilizumab, un antihistamínico (p. ej., entre 25 y 50 mg de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



difenhidramina por vía oral o equivalente) y un antipirético (p. ej., entre 500 y 650 mg de paracetamol por vía oral o equivalente) aproximadamente entre 30 y 60 minutos antes de cada perfusión de inebilizumab

Poblaciones especiales

Pacientes de tercera edad

Se ha administrado inebilizumab a 6 pacientes de tercera edad (≥ 65 años de edad) en estudios clínicos. Según los datos limitados disponibles, no se considera necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado inebilizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, no se justifica el ajuste de la dosis basado en la función renal o hepática porque los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina (Ig) G no se eliminan principalmente por las vías renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de inebilizumab en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía intravenosa.

No se deben agitar los viales.

Los viales se deben conservar en posición vertical.

La solución preparada se debe administrar por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión a una velocidad creciente hasta su finalización (aproximadamente 90 minutos) a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas de 0,2 o 0,22 micrones de acuerdo con el programa de la Tabla 4.

Tabla 4. Velocidad de perfusión recomendada para la administración cuando se diluye en una bolsa intravenosa de 250 ml

Tiempo transcurrido (minutos)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	42
31-60	125
61-finalización	333

Consulte las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta: Uso Hospitalario

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 de nueva concentración
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Inserto versión UPL-CO-PPI-001(es) mayo 2022 allegado mediante radicado No. 20221176084
- IPP versión UPL-CO-PPI-001(es) mayo 2022 allegado mediante radicado No. 20221176084

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

Así mismo, la Sala considera que se debe adicionar en la información para prescribir en el ítem de embarazo, fertilidad y lactancia:

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que dan como resultado tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante y hasta 6 meses después de la última administración de Uplizna.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de inebilizumab en mujeres embarazadas. Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado y se sabe que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. Se han notificado casos de disminución transitoria del número de linfocitos B periféricos y linfocitopenia en lactantes de madres expuestas a otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B durante el embarazo.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción; sin embargo, han mostrado una disminución del número de linfocitos B en el hígado fetal de la progenie.

Se debe evitar el tratamiento con inebilizumab durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

En el caso de exposición durante el embarazo, se puede prever una disminución del número de linfocitos B en los recién nacidos debido a las propiedades farmacológicas del medicamento y a los resultados de los estudios en animales. Se desconoce la posible duración de la disminución del número de linfocitos B en lactantes expuestos a inebilizumab en el útero y la repercusión de la disminución del número de linfocitos B en la seguridad y la eficacia de las vacunas. Por consiguiente, los recién nacidos deben ser vigilados para detectar una disminución del número de linfocitos B y las inmunizaciones con vacunas elaboradas con virus vivos, como la vacuna bacilo Calmette-Guérin (BCG), deben posponerse hasta que se recupere el número de linfocitos B del lactante.

Lactancia

No se ha estudiado el uso de inebilizumab en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si inebilizumab se excreta en la leche materna. En los seres humanos, la excreción de anticuerpos IgG en la leche ocurre durante los primeros días después del nacimiento, la cual disminuye a concentraciones bajas poco tiempo después.

Por consiguiente, no se puede excluir el riesgo para el lactante durante este período corto. Posteriormente, Uplizna se puede utilizar durante la lactancia si la situación clínica de la mujer lo requiere. Sin embargo, si la paciente fue tratada con Uplizna hasta los últimos meses del embarazo, la lactancia se puede iniciar inmediatamente después del nacimiento.

Fertilidad

Existen datos limitados sobre el efecto de inebilizumab sobre la fertilidad humana; sin embargo, los estudios en animales han demostrado una fertilidad reducida. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados no clínicos.

En cuanto a la solicitud de incluir el producto de la referencia en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala no lo recomienda, por cuanto existen alternativos en el mercado para la indicación solicitada, entre ellas Satralizumab. Esto de acuerdo con lo establecido en el literal c del Artículo 4 del Decreto 481 de 2004.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.2.4. TECVAYLY® 10 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20235913
Radicado : 20221186010
Fecha : 19/08/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Teclistamab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TECVAYLI® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Los datos descritos en la sección Advertencias y Precauciones reflejan el perfil de seguridad de 165 pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, que recibieron el régimen de dosificación recomendado de monoterapia subcutánea con TECVAYLI® en MajesTEC-1, a menos que se indique lo contrario.

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

En pacientes que reciben TECVAYLI®, es posible que ocurra el Síndrome de liberación de citoquinas (CRS), incluyendo reacciones potencialmente fatales o fatales. La mayoría de los eventos del CRS observados después de la administración de TECVAYLI® fueron de Grado 1 y Grado 2 (ver sección Reacciones adversas). La mediana de tiempo hasta la aparición del CRS fue 2 (rango: 1 a 6) días después de la dosis más reciente con una mediana de duración de 2 (rango: 1 a 9) días.

Los signos y síntomas clínicos del CRS pueden incluir, entre otros, fiebre, escalofríos, hipotensión, taquicardia, hipoxia, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas. Las

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



complicaciones potencialmente mortales del CRS, pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, toxicidad neurológica, insuficiencia renal y/o hepática y coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés).

Iniciar la terapia de acuerdo con el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® para reducir el riesgo del CRS (ver Tabla 1). El incumplimiento de las dosis recomendadas o el esquema de dosificación para iniciar la terapia o reiniciar la terapia después de retrasos en la dosis, podría devenir en una mayor frecuencia y gravedad de los eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción. Administrar los fármacos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) antes de cada dosis del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® para reducir el riesgo del CRS y, en consecuencia, controlar a los pacientes después de la administración. En pacientes que experimenten el CRS después de su dosis anterior, administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la próxima dosis de TECVAYLI®.

Advertir a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas del CRS. Al primer signo del CRS, evaluar inmediatamente al paciente para su hospitalización e instituya un tratamiento con atención de apoyo, tocilizumab y/o corticosteroides, según la gravedad, tal como se indica en la Tabla 4. En MajesTEC-1, se administraron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar al 32%, 11% y 3% de los eventos del CRS, respectivamente. Debe evitarse el uso de factores de crecimiento mieloide, particularmente el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés), durante el CRS. Discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® hasta que el CRS se resuelva, tal como se indica en la Tabla 2.

Toxicidad neurológica

Luego del tratamiento con TECVAYLI®, puede ocurrir toxicidad neurológica grave o potencialmente fatal, incluyendo el Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS, por sus siglas en inglés). La mayoría de los eventos de toxicidad neurológica fueron de Grado 1 y Grado 2. El inicio del ICANS puede ser concomitante con el CRS, luego de la resolución del CRS, o en ausencia del CRS.

Monitorear a los pacientes para detectar la presencia de signos o síntomas de toxicidad neurológica durante el tratamiento y trátelos de inmediato.

Advertir a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad neurológica. Al primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS, evaluar inmediatamente al paciente e instituya el tratamiento de acuerdo con la gravedad, así como se indica en la Tabla 5.

Si se detectan ICANS u otras toxicidades neurológicas, discontinuar el tratamiento con TECVAYLI®, tal como se indica en la Tabla 2 y manejar de las reacciones adversas, con base en las recomendaciones de la Tabla 5.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones

Se han reportado infecciones graves, fatales o potencialmente fatales en pacientes que reciben TECVAYLI®. Han ocurrido infecciones virales nuevas o se han reactivado durante la terapia con TECVAYLI®.

Controlar a los pacientes para la detección de signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI® y trátelos adecuadamente. Los antimicrobianos profilácticos deben ser administrados siguiendo las guías institucionales locales.

Discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® como se indica en la Tabla 2.

Reactivación del virus de la Hepatitis B

La reactivación del virus de la hepatitis B puede ocurrir en pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B y, en algunos casos, puede causar una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con evidencia de serología positiva al HBV (Virus de la Hepatitis B, por sus siglas en inglés) deben ser controlados para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación del HBV, mientras reciban TECVAYLI® y durante al menos seis meses después de finalizado el tratamiento.

En pacientes que desarrollen una reactivación de HBV mientras reciben TECVAYLI®, discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® como se indica en la Tabla 2 y manéjela según las guías institucionales locales.

Hipogammaglobulinemia

Se ha reportado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben TECVAYLI®. Monitorear los niveles de inmunoglobulinas durante el tratamiento con TECVAYLI® e iniciar el tratamiento de acuerdo con las guías institucionales locales, incluyendo las precauciones contra infecciones, la profilaxis antibiótica o antiviral y la administración de terapia de reemplazo de inmunoglobulinas.

Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas puede disminuir durante el tratamiento con TECVAYLI®.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas durante o después del tratamiento con TECVAYLI®. No se recomienda la vacunación con vacunas de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y por lo menos 4 semanas después del tratamiento.

Neutropenia

Se ha reportado neutropenia y neutropenia febril en pacientes que han recibido TECVAYLI®. Monitorear los recuentos completos de células sanguíneas al inicio y periódicamente durante el tratamiento y ofrezca atención de apoyo, siguiendo las guías institucionales locales.

Los pacientes con neutropenia deben ser controlados para detectar signos de infección.

Discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® de acuerdo con la gravedad, como se indica en la Tabla 2.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos razonablemente asociados con el uso de teclistamab, con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No es posible establecer en forma confiable una relación causal con teclistamab en algunos casos. Adicionalmente, debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con un fármaco, no pueden ser comparadas directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Se evaluaron los datos de seguridad de TECVAYLI® en MajesTEC-1, el cual incluyó 165 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que recibieron el régimen de dosis recomendado de TECVAYLI® subcutáneo en monoterapia. La mediana de la duración del tratamiento con TECVAYLI® fue 8.5 (rango: 0.2 a 24.4) meses.

Las reacciones adversas de cualquier grado ($\geq 20\%$) más frecuentes en los pacientes, fueron hipogammaglobulinemia (75%), Síndrome de liberación de citoquinas (72%), neutropenia (71%), anemia (55%), dolor musculoesquelético (52%), fatiga (41%), trombocitopenia (40%), reacción en el sitio de la inyección (38%), infección del tracto respiratorio superior (37%), linfopenia (35%), diarrea (28%), neumonía (28%), náusea (27%), pirexia (27%), cefalea (24%), tos (24%), estreñimiento (21%) y dolor (21%).

Se reportaron reacciones adversas serias en 65% de los pacientes que recibieron TECVAYLI®. Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (16%), COVID-19 (15%), Síndrome de liberación de citoquinas (8%), sepsis (7%), pirexia (5.0%), dolor musculoesquelético (5%), insuficiencia renal aguda (4.8%),

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diarrea (3.0%), celulitis (2.4%), hipoxia (2.4%), neutropenia febril (2.4%), y encefalopatía (2.4%).

Se reportaron interrupciones de la dosis (retrasos en la dosis y omisiones de la dosis) de TECVAYLI® causadas por las reacciones adversas, en el 65% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que condujeron a la interrupción de la dosis, fueron neutropenia (26 %), COVID-19 (12%), neumonía (10%), Síndrome de liberación de citoquinas (8 %) y pirexia (7 %).

Se produjo una reducción de la dosis de TECVAYLI® debido a una reacción adversa en un paciente (0,6 %) debido a la neutropenia.

Dos pacientes discontinuaron permanentemente la dosis de TECVAYLI®, debido a reacciones adversas (1.2%), ambos debido a una infección.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron TECVAYLI®.

Más adelante se describen las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 9: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TECVAYLI® en MajesTEC 1

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	N=165 n (%)	
			Cualquier grado	Grado 3 o 4
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior ¹	Muy común	61 (37.0%)	4 (2.4%)
	Neumonía ²	Muy común	46 (28%)	32 (19%)
	COVID-19 ³	Muy común	30 (18%)	20 (12%)
	Sepsis ⁴	Común	13 (7.9%)	11 (6.7%)
	Celulitis	Común	7 (4.2%)	5 (3.0%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy común	117 (71%)	106 (64%)
	Anemia ⁵	Muy común	90 (55%)	61 (37%)
	Trombocitopenia	Muy común	66 (40%)	35 (21%)
	Linfopenia	Muy común	57 (35%)	54 (33%)
	Leucopenia	Muy común	29 (18%)	12 (7.3%)
	Neutropenia febril	Común	6 (3.6%)	5 (3.0%)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipogammaglobulinemia ⁶	Muy común	123 (75%)	3 (1.8%)
	Síndrome de liberación de citoquinas	Muy común	119 (72%)	1 (0.6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Muy común	23 (14%)	8 (4.8%)
	Hipomagnesemia	Muy común	22 (13%)	0
	Disminución del apetito	Muy común	20 (12%)	1 (0.6%)
	Hipofosfatemia	Muy común	20 (12%)	10 (6.1%)
	Hipercalcemia	Muy común	19 (12%)	5 (3.0%)
	Hiponatremia	Común	13 (7.9%)	8 (4.8%)
	Hipocalcemia	Común	12 (7.3%)	0
	Hiperpotasemia	Común	8 (4.8%)	2 (1.2%)
	Hiperamilasemia	Común	6 (3.6%)	4 (2.4%)
	Hipoalbuminemia	Común	4 (2.4%)	1 (0.6%)
	Cefalea	Muy común	39 (24%)	1 (0.6%)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ⁷	Muy común	26 (16%)	1 (0.6%)
	Encefalopatía ⁸	Común	16 (9.7%)	0
	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias	Común	5 (3.0%)	0
Trastornos vasculares	Hipertensión ⁹	Muy común	21 (13%)	9 (5.5%)
	Hemorragia ¹⁰	Muy común	20 (12%)	5 (3.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ¹¹	Muy común	39 (24%)	0
	Disnea ¹²	Muy común	22 (13%)	3 (1.8%)
	Hipoxia	Común	16 (9.7%)	6 (3.6%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común	47 (28%)	6 (3.6%)
	Náuseas	Muy común	45 (27%)	1 (0.6%)
	Estreñimiento	Muy común	34 (21%)	0
	Vómitos	Muy común	21 (13%)	1 (0.6%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo esquelético ¹³	Muy común	85 (52%)	14 (8.5%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga ¹⁴	Muy común	67 (41%)	5 (3.0%)
	Reacción en el lugar de la inyección ¹⁵	Muy común	62 (38%)	1 (0.6%)
	Pirexia	Muy común	45 (27%)	1 (0.6%)
	Dolor ¹⁶	Muy común	34 (21%)	3 (1.8%)
	Edema ¹⁷	Muy común	23 (14%)	0
Investigaciones	Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy común	18 (11%)	3 (1.8%)
	Aumento de gamma-glutamyltransferasa	Común	16 (9.7%)	5 (3.0%)
	Elevación de transaminasas ¹⁸	Común	16 (9.7%)	4 (2.4%)
	Lipasa aumentada	Común	10 (6.1%)	2 (1.2%)
	Incremento de la creatinina en sangre	Común	9 (5.5%)	0

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los eventos adversos se codifican utilizando MedDRA Versión 24.0.

Nota: El resultado incluye el diagnóstico del CRS e ICANS; los síntomas del CRS o ICANS están excluidos.

¹Infección del tracto respiratorio superior incluye bronquitis, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección bacteriana del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

²Neumonía incluye neumonía por Enterobacter, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio inferior, neumonía por Metapneumovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por klebsiella, neumonía por moraxella, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía viral sincicial respiratoria, neumonía estafilocócica y neumonía viral.

³COVID-19 incluye COVID-19 y COVID-19 asintomático.

⁴Sepsis incluye bacteriemia, sepsis meningocócica, sepsis neutropénica, bacteriemia por pseudomonas, sepsis por pseudomonas, sepsis y bacteriemia por estafilococos.

⁵Anemia incluye anemia, deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de hierro.

⁶Hipogammaglobulinemia incluye pacientes con eventos adversos de hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia; disminución de inmunoglobulinas; y/o pacientes con niveles de IgG de laboratorio menores a 500 mg/dL luego del tratamiento con teclistamab.

⁷Neuropatía periférica incluye disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, parestesia, parestesia oral, neuropatía sensorial periférica y ciática.

⁸Encefalopatía incluye estado de confusión, nivel de conciencia deprimido, letargo, deterioro de la memoria y somnolencia.

⁹Hipertensión incluye hipertensión esencial e hipertensión.

¹⁰Hemorragia incluye hemorragia de la conjuntiva, epistaxis, hematoma, hematuria, hemoperitoneo, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia oral y hematoma subdural.

¹¹Tos incluye tos alérgica, tos, tos productiva y Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

¹²Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea y disnea de esfuerzo.

¹³Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

¹⁴Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar general.

¹⁵Reacción en el sitio de la inyección incluye magulladuras en el sitio de la inyección, celulitis en el sitio de la inyección, malestar en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección, induración en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, edema en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, erupción en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección e inflamación en el sitio de la inyección.

¹⁶Dolor incluye dolor ótico, dolor en el costado, dolor en la ingle, dolor torácico no cardíaco, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en la mandíbula, dolor dental y dolor tumoral.

¹⁷Edema incluye edema facial, sobrecarga de líquidos, edema periférico e inflamación periférica.

¹⁸Elevación de transaminasas incluye incremento de alanina aminotransferasa e incremento de la aspartato aminotransferasa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

En Majes-TEC-1 (N=165), se reportó CRS en el 72 % de los pacientes después del tratamiento con TECVAYLI®. Un tercio (33%) de los pacientes, experimentaron más de un evento del CRS. La mayoría de los pacientes experimentaron CRS después de la 1era dosis de titulación (44 %), de la 2da dosis de titulación (35%) o de la dosis de tratamiento inicial (24%). Menos del 3% de los pacientes experimentaron la manifestación inicial del CRS después de las dosis subsecuentes de TECVAYLI®. La mayoría de los eventos del CRS fueron de Grado 1 (50%) y Grado 2 (21%). Menos del uno por ciento (0.6%) de los eventos del CRS fueron de Grado 3 y no ocurrieron eventos de Grado 4 o fatales.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los signos y síntomas más frecuentes ($\geq 3\%$), asociados con el SRC fueron fiebre (72%), hipoxia (13%), escalofríos (12%), hipotensión (12%), taquicardia sinusal (7%), cefalea (7%) y elevación de las enzimas hepáticas (elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) (3.6% cada uno).

Toxicidades neurológicas

En Majes-TEC-1 (N=165), se reportó toxicidad neurológica en el 15 % de los pacientes que recibieron TECVAYLI®. La mayoría de los eventos de toxicidad neurológica fueron de Grado 1 (8.5%), Grado 2 (5.5%) y Grado 4 (0.06%). La toxicidad neurológica reportada con mayor frecuencia fue cefalea (8.5%).

Se reportó ICANS en 3% de los pacientes que recibieron TECVAYLI® a la dosis recomendada.

Las manifestaciones clínicas del ICANS más frecuentes reportadas, fueron confusión (1.2%) y fía (1.2%).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con TECVAYLI®.

La liberación inicial de citoquinas, asociada con el inicio del tratamiento con TECVAYLI® podría suprimir a las enzimas CYP450. Según el modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK, por sus siglas en inglés), se prevé que el mayor riesgo de interacción farmacológica sea desde el inicio del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® hasta 7 días después de la primera dosis de tratamiento o durante un evento de CRS. Durante este período de tiempo, monitorear la toxicidad o las concentraciones del fármaco (ejemplo, ciclosporina) en pacientes que recibieron concomitantemente sustratos del CYP450 con un estrecho índice terapéutico. La dosis del fármaco concomitante debe ser ajustada, de ser necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis – Adultos (18 años de edad y mayores)

TECVAYLI® debe ser administrado únicamente en inyección subcutánea

Administre los medicamentos de pretratamiento antes de cada dosis del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI®

Esquema de titulación de la dosis

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administre TECVAYLI® de acuerdo con el esquema de titulación de la dosis indicado en la Tabla 1 para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés). Debido al riesgo de síndrome de liberación de citoquinas, instruya a los pacientes para que permanezcan cerca de un centro de atención médica y realice un monitoreo diario a los pacientes ante la posibilidad de aparición de signos y síntomas durante las siguientes 48 horas luego de la administración de todas las dosis dentro del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI®.

El incumplimiento de las dosis recomendadas o el esquema de dosificación al inicio de la terapia o el reinicio de la terapia después de retrasos en la dosis, puede conducir a una mayor frecuencia y gravedad de los eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción, en particular el síndrome de liberación de citoquinas.

Tabla 1: Esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI®

	Dosis* de TECVAYLI®	Esquema de dosis
1era dosis de titulación	0.06 mg/kg	Primer día de tratamiento
2da dosis de titulación	0.3 mg/kg	Dos a cuatro días después de la 1era dosis de titulación
Dosis de tratamiento	1.5 mg/kg	Dos a cuatro días después de la 2da dosis de titulación

*La dosis se basa en el peso corporal real y debe administrarse por vía subcutánea.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TECVAYLI® es 1.5 mg/kg de peso corporal actual administrada una vez a la semana después de completar el esquema de titulación de la dosis (ver Tabla 1). TECVAYLI® debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para obtener orientación sobre el reinicio de la terapia con TECVAYLI® después de retrasos en la dosis.

Medicamentos previos al tratamiento

Administrar los siguientes medicamentos previos al tratamiento de 1 a 3 horas antes de cada dosis del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas.

- Corticosteroides (dexametasona oral o intravenoso, 16 mg)
- Antihistamínicos (difenhidramina oral o intravenoso, 50 mg o equivalente)
- Antipiréticos (acetaminofén oral o intravenoso, 650 mg a 1000 mg o equivalente)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede ser necesario administrar los medicamentos previos al tratamiento para las dosis subsiguientes después de retrasos en la dosis.

Profilaxis para la reactivación del virus del herpes zoster

Antes de comenzar el tratamiento con TECVAYLI®, es necesario considerar la profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus del herpes zoster, de acuerdo con las guías institucionales locales.

Modificaciones de la dosificación

No omita las dosis de titulación de TECVAYLI®.

No se recomiendan reducciones de la dosis de TECVAYLI®.
Puede ser necesario retrasar la dosis para controlar la toxicidad relacionada con TECVAYLI®.

La Tabla 2 describe las acciones recomendadas en caso de reacciones adversas, luego de la administración de TECVAYLI®.

Tabla 2: Acciones recomendadas en caso de reacciones adversas después de la administración de TECVAYLI®

Reacciones adversas	Grado	Acciones
Síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) ^a (ver sección Advertencias y Precauciones)	Grado 1	- Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa. - La Tabla 4 describe el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas. - Administrar el medicamento previo al tratamiento antes de la próxima dosis de TECVAYLI®.
	Grado 2 Grado 3 (Duración: menos de 48 horas)	- Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa. - La Tabla 4 describe el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas. - Administrar los medicamentos previos tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI®. - Monitorear al paciente diariamente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI®. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el control diario.
	Grado 3 (Recurrente o duración: más de 48 horas) Grado 4	- Discontinuar permanentemente la terapia con TECVAYLI®. - La Tabla 4 describe el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas.
Síndrome de neurotoxicidad	Grado 1	Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Grado	Acciones
asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS, por sus siglas en inglés) (ver sección <i>Advertencias y Precauciones</i>)		La Tabla 5 describe el tratamiento del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.
	Grado 2 Grado 3 (Primera ocurrencia)	- Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa. - La Tabla 5 describe el tratamiento del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias. - Monitorear al paciente diariamente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI®. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el control diario.
	Grado 3 (Recurrente) Grado 4	- Discontinuar permanentemente la terapia con TECVAYLI®. - La Tabla 5 describe el tratamiento del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.
Infecciones (ver sección <i>Advertencias y Precauciones</i>)	Todos los grados	No administrar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® en pacientes con infección activa.
	Grado 3 Grado 4	Discontinuar las dosis subsecuentes del tratamiento de TECVAYLI® hasta que la infección mejore a Grado 2 o mejor.
Toxicidad Hematológica (ver <i>Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas</i>)	Recuento absoluto de neutrófilos menor a $0.5 \times 10^9/L$	Discontinuar TECVAYLI® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $0.5 \times 10^9/L$ o superior.
	Neutropenia febril	Discontinuar TECVAYLI® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $1.0 \times 10^9/L$ o superior y la fiebre desaparezca.
	Hemoglobina menor de 8 g/dL	Discontinuar TECVAYLI® hasta que la hemoglobina sea de 8 g/dL o más.
	Recuento de plaquetas menor a 25000/ μL	Discontinuar TECVAYLI® hasta que el recuento de plaquetas sea de 25000/μL o más y no haya evidencia de sangrado.
	Recuento de plaquetas entre 25000/ μL y 50000/ μL con sangrado	
Otras reacciones adversas (ver sección <i>Reacciones adversas</i>)	Grado 3 Grado 4	Discontinuar TECVAYLI® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 2 o mejor.

^a Basado en la calificación de la Sociedad estadounidense de trasplante y terapia celular (ASTCT, por sus siglas en inglés).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reinicio de TECVAYLI® después de retrasos en la dosis

Si se retrasa una dosis de TECVAYLI®, reiniciar la terapia según las recomendaciones de la Tabla 3 y reiniciar el esquema de tratamiento (ver sección Dosificación y Administración- Dosificación-Adultos (18 años de edad y mayores). Administrar los medicamentos previos al tratamiento tal como se indica en la Tabla 3 y monitorear adecuadamente a los pacientes luego de la administración de TECVAYLI®.

Tabla 3: Recomendaciones para reiniciar TECVAYLI® después de un retraso en la dosis

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
1era dosis de titulación	7 días o menos	Continuar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 2da dosis de titulación (0.3 mg/kg) ^a
	Más de 7 días	Reiniciar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg) ^a
2da dosis de titulación	7 días o menos	Continuar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la dosis de tratamiento (1.5 mg/kg) ^a
	8 días a 28 días	Continuar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 2da dosis de titulación (0.3 mg/kg) ^a
	Más de 28 días	Reiniciar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg) ^a
Cualquier dosis de tratamiento	28 días o menos	Continuar TECVAYLI® con la dosis de tratamiento (1.5 mg/kg) una vez a la semana.
	Más de 28 días	Reiniciar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg) ^a

^aMedicamentos previos al tratamiento administrados antes de la dosis de TECVAYLI® y monitoreo adecuado (ver sección Posología y Administración-Medicamentos previos al tratamiento y Dosificación y Administración).

Manejo de reacciones adversas graves

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

Identificar el CRS basado en la presentación clínica. Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si se sospecha de CRS, suspender TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa (ver Tabla 2) y maneje de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. Administrar manejo de soporte para CRS (incluyendo, pero no limitado a, agentes antipiréticos, líquidos intravenosos de soporte, vasopresores, oxígeno suplementario, etc.) según corresponda. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio para controlar la aparición de una coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas con tocilizumab y corticosteroides



Grado ^e	Síntomas presentes	Tocilizumab ^a	Corticosteroides ^b
Grado 1	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c	Puede ser considerado.	No aplicable
Grado 2	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c con: Hipotensión que responde a líquidos y que no requiere vasopresores. O, requerimiento de oxígeno por cánula nasal de bajo flujo ^d o intubación.	Administrar tocilizumab ^b 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al incremento del oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Administrar según la guía a continuación, si no mejora dentro de las 24 horas siguientes al inicio de tocilizumab.
Grado 3	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c con: Hipotensión que requiere un vasopresor, con o sin vasopresina. O, requerimiento de oxígeno por cánula nasal de alto flujo, mascarilla, mascarilla de no reinhalación o mascarilla Venturi	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a los líquidos intravenosos o al incremento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no mejora, administrar metilprednisolona 1 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona equivalente (ejemplo, 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar la administración de corticosteroides hasta que el evento sea Grado 1 o menos, luego disminuya durante 3 días.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado 4	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^a con: Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina). O, requerimiento de oxígeno de presión positiva (ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, por sus siglas en inglés), presión positiva binivel en las vías respiratorias (BiPAP, por sus siglas en inglés), intubación y ventilación mecánica)	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa por 1 hora (sin exceder 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Según lo descrito anteriormente o administrar 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa por día, durante 3 días, a discreción del médico. Si no mejora o si la condición empeora, considerar inmunosupresores alternativos ^b
---------	--	--	---

^a Ver detalles en la información de prescripción de tocilizumab.

^b Tratar el CRS que no respondan según las guías institucionales.

^c Atribuido al CRS. Es posible que la fiebre no siempre esté presente al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o la terapia con anticitoquinas (ejemplo, tocilizumab o esteroides).

^d La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 L/min y la cánula nasal de alto flujo es > 6 L/min.

^e Basado en la calificación de la Sociedad estadounidense de trasplantes y terapia celular (ASTCT, por sus siglas en inglés).

Toxicidad neurológica

El manejo general de la toxicidad neurológica (ejemplo, Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunitarias efectoras (ICANS) con o sin CRS concomitante) se resume en la Tabla 5.

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, considerar una evaluación neurológica. Descartar otras causas de síntomas neurológicos. Monitorizar al paciente en cuidados intensivos y dar terapia de soporte en caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente fatal. Discontinuar TECVAYLI® como se indica en la Tabla 2.

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias



Grado	Síntomas presentes ^a	CRS concomitante	CRS no concomitante
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^b o nivel de conciencia deprimido ^c : se despierta espontáneamente.	Manejo del CRS según Tabla 4. Monitorear los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^b o nivel de conciencia deprimido ^c : despierta con la voz.	Administrar tocilizumab según Tabla 4 para el manejo del CRS. Si no mejora después de iniciado el tratamiento con tocilizumab, administrar dexametasona ^d 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas, si no está tomando otros corticoides. Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego reduzca la dosis. Considerar fármacos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar una consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación adicional, según sea necesario.	Administrar dexametasona ^d 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego disminuya la dosis.
Grado 3	Puntuación ICE 0-2 ^b o nivel de conciencia deprimido ^c : se despierta sólo con estímulos táctiles, o convulsiones ^e de: • cualquier ataque clínico, focal o generalizado, que se resuelve rápidamente, o	Administrar tocilizumab según la Tabla 4 para el manejo del CRS. Además, administrar dexametasona 10 mg por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego disminuya.	Administrar dexametasona ^d 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego disminuya.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	- ataques no convulsivos en el electroencefalograma (EEG, por sus siglas en inglés) que se resuelve con intervención, - o incremento de la presión intracraneana: edema focal/local en la neuroimagen^c.	Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación adicional, según sea necesario.	
Grado 4	Puntuación ICE 0^b o nivel de conciencia deprimido^c: - el paciente no puede ser despertado o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o - estupor o coma, o convulsiones^c: - convulsiones prolongadas de riesgo para la vida (>5 minutos), o - convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin regreso a la condición basal entre los episodios, o hallazgos motores^c: - debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia,	Administrar tocilizumab según Tabla 4 para el manejo del CRS. Según lo descrito anteriormente, considerar la administración de metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa por 2 días o más.	Según lo descrito anteriormente, o considerar la administración de metilprednisolona 1000 mg al día por vía intravenosa por 3 días; si mejora, administrar como ya se ha indicado.
		Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación adicional, según sea necesario. En caso de incremento de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las guías institucionales locales para el manejo.	

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	o incremento de la presión intracraneana/edema cerebral^c, con signos/síntomas como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura descerebrada o decorticada, o • parálisis del nervio craneano VI, o • o papiledema, o • Tríada de Cushing.	
--	---	--

^a El manejo está determinado por el evento más severo, no atribuible a ninguna otra causa.

^b Si el paciente puede despertarse y puede recibir una evaluación de encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (ICE, por sus siglas en inglés), evaluar: **Orientación** (orientado en el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Nombrar** (nombrar 3 objetos, ejemplo, apuntar al reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); **Seguir instrucciones** (ejemplo, "muéstreme 2 dedos" o "cierra los ojos y saca la lengua" = 1 punto); **Escritura** (capacidad para escribir una oración estándar = 1 punto; y **Atención** (contar hacia atrás de 100 en diez = 1 punto). Si el paciente no puede ser despertado y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de Grado 4) = 0 puntos.

^c No atribuible a ninguna otra causa.

^d Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

Poblaciones especiales

Pediátrica (17 años de edad o menos)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TECVAYLI® en pacientes pediátricos de 17 años o menos.

No hay datos disponibles.

Ancianos (65 años de edad o más)

De los 165 pacientes tratados con TECVAYLI® en MajesTEC-1 a la dosis recomendada, el 48 % tenía 65 años o más y 15 % tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

No es necesario ajustar la dosis .

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales con TECVAYLI® en pacientes con insuficiencia renal.

Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales con TECVAYLI® en pacientes con insuficiencia hepática.

Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Administración

Es muy importante que se sigan estrictamente las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para minimizar los posibles errores de dosificación con el vial de 10 mg/mL de TECVAYLI® y el vial de 90 mg/mL de TECVAYLI®.

TECVAYLI® debe administrarse únicamente mediante inyección subcutánea. No administrar TECVAYLI® por vía intravenosa.

TECVAYLI® debe ser administrado por un profesional de la salud con equipo médico adecuado y personal médico adecuadamente entrenado para controlar las reacciones graves, incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e IPP versión CCDS junio 2022 allegado mediante radicado No. 20221186010

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, información para prescribir e inserto allegados mediante radicado No. 20221186010 para el principio activo Teclistamab 10 mg (TECVAYLI®) forma farmacéutica Solución inyectable en la Indicación: como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

El teclistamab fue evaluado en estudios preclínicos, demostrando una potente actividad contra 4 líneas celulares, 48 de 49 muestras de médula ósea de pacientes con mieloma y 5 de 6 muestras de pacientes con leucemia de células plasmáticas.

El estudio pivotal fase 1/2 MajesTEC-1 en 165 pacientes recaídos o refractarios con mieloma múltiple.

El reclutamiento se realizó de marzo de 2020 a agosto 2021, 40 pacientes fueron incluidos en la fase 1 y 125 en la fase 2. Para marzo 2022, 70 (42.4%) todavía estaban recibiendo el medicamento, la mediana de tratamiento para ese momento era de 8.5 meses (0.2 a 24). Más de la mitad habían recibido al menos por 6 meses el medicamento.

La tasa de respuesta global (TRG) fue del 61,8% (IC 95%: 52.1-70.9) con una mediana de seguimiento de 7.4 meses. Esto incluye una tasa de respuesta completa (RC) del 28%, una tasa de respuesta muy buena (VGPR) del 39% y una tasa de respuesta parcial (PR) del 26%.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 12,9 meses. La SLP es el período de tiempo durante el cual los pacientes no experimentan progresión de la enfermedad.

La supervivencia global (SG) fue de 18.3 meses en los pacientes que respondieron a la terapia (22 pacientes).

Todos los pacientes tuvieron eventos adversos, en 156 (94.5%) fueron grado 3 o 4. Más del 60% de los pacientes tuvieron ajustes de dosis o se dejaron de recibir dosis por EA. Dos pacientes descontinuaron por eventos adversos. Los EA más frecuentes y relevantes fueron los hematológicos, seguidos de las infecciones y el síndrome de liberación de citoquinas. 24 pacientes presentaron eventos neurotóxicos, incluyendo un paciente que convulsionó.

Después de analizada la información allegada, la Sala considera que, si bien los resultados de los estudios presentados son prometedores, se hace necesario esperar resultados de los estudios clínicos fase 3 que se encuentran en curso, con el fin de establecer el real balance beneficio/riesgo del producto en la indicación solicitada.

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, allegar el PGR más actualizado donde se reclasifiquen las infecciones serias a riesgos identificados importantes y se incluya en información faltante el uso a lo largo de tiempo

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PAMERA® JERINGA PRELLENADA 40 MG/0,8 ML

Expediente : 20230020
Radicado : 20221115952
Fecha : 14/06/2022
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante: Indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA)

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Psoriasis: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Para curación de la mucosa y cierre de la fístula en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

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

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

Hidradenitis supurativa: Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

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

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

Enfermedad de Crohn en pediatría: está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

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

Contraindicaciones:

No debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Adalimumab o a cualquiera de sus excipientes. Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente. Infecciones: infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Precauciones y advertencias:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada. Reactivación de la hepatitis B: el uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. en algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. no hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Adalimumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado. episodios neurológicos los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes. Neoplasias en las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratados con un antagonista del TNF. Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos de postcomercialización.

Reacciones adversas:

Resultados de seguridad:

Un total de 54 pacientes informaron 88 Eventos adversos (EA) durante el estudio.

Grupo de tratamiento con Hetero-Adalimumab:

Un total de 34 pacientes informaron 60 EA en el grupo de tratamiento con Hetero-Adalimumab.

De estos, 26 pacientes informaron al menos un AE con intensidad leve, 7 pacientes informaron al menos un EA con intensidad moderada y 1 paciente informó al menos una EA con intensidad severa.

De estos, 7 pacientes informados con al menos un AE se consideraron relacionados con el producto en investigación y 27 pacientes informados con al menos un AE se consideraron no relacionados con el producto en investigación.

Todos los eventos adversos informados se resolvieron por completo sin ninguna secuela.

Un paciente fue reportado con un SAE Evento Adverso Severo), considerado relacionado con el producto en investigación y resuelto por completo.

No hubo muertes y no se informaron efectos adversos potencialmente mortales, cuatro pacientes fueron discontinuados debido a efectos adversos.

Grupo de tratamiento de referencia con Adalimumab:

Un total de 20 pacientes informaron 28 AEs en el grupo de tratamiento con Adalimumab de referencia.

De estos, 15 pacientes informaron al menos un AE con intensidad leve, 4 pacientes informaron al menos un EA con intensidad moderada y 1 paciente informó al menos una EA con intensidad severa.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De estos, 5 pacientes informados con al menos un AE se consideraron relacionados con el producto en investigación y 15 pacientes informados con al menos un AE se consideraron no relacionados con el producto en investigación.

Tabla 35: resumen de tratamiento - eventos adversos población de seguridad.

Sistema, Organó Clase Termino preferido	Hetero- Adalimumab N=112 No %	Referencia- Adalimumab N=56 No %	En general N=168 No %
Cualquier evento	34 (30.4)	20 (35.7)	54
Desordenes de	1 (0.9)	0	1
Trombocitopenia	1 (0.9)	0	1



Desordenes Endocrinos	2 (1.8)	0	2 (1.2)
Diabetes mellitus	2 (1.8)	0	2
Desordenes Gastrointestinales	4 (3.6)	3 (5.4)	7 (4.2)
Dolor Abdominal	1 (0.9)	0	1
Constipación	0	1 (1.8)	1
Diarrea	1 (0.9)	1 (1.8)	2
Boca seca	1 (0.9)	0	1
Nauseas	1 (0.9)	1 (1.8)	2
Vomito	1 (0.9)	1 (1.8)	2
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	10 (8.9)	9 (16.1)	19 (11.3)
Astenia	0	1 (1.8)	1 (0.6)
Pirexia	10 (8.9)	8 (14.3)	18
Desordenes del sistema Inmune	2 (1.8)	0	2 (1.2)
Hipersensibilidad	2 (1.8)	0	2
Infecciones e infestaciones	3 (2.7)	1 (1.8)	4 (2.4)
Infección viral	0	1 (1.8)	1
Infección por	1 (0.9)	0	1
Celulitis	1 (0.9)	0	1

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sinusitis	1 (0.9)	0	1
Infección del	1 (0.9)	0	1
Envenenamiento, lesiones y	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Epicondilitis	1 (0.9)	0	1
Investigaciones	2 (1.8)	0	2
Incremento de Alanina	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Aumento de recuento de glóbulos blancos	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Desordenes del Metabolismo y nutrición	1 (0.9)	1 (1.8)	2 (1.2)
Disminución de apetito	0	1 (1.8)	1 (0.6)
Dislipidemia	1 (0.9)	0	1
Desordenes	3 (2.7)	0	3

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artralgia	2 (1.8)	0	2
Fractura de miembro inferior	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Desordenes de sistema Nervioso	5 (4.5)	4 (7.1)	9 (5.4)
Mareo	1 (0.9)	0	1
Dolor de cabeza	4 (3.6)	4 (7.1)	8
Desordenes renales	0	1 (1.8)	1 (0.6)
Nefrolitiasis	0	1 (1.8)	1
Desordenes respiratorios,	7 (6.3)	2 (3.6)	9 (5.4)
Tos	5 (4.5)	1 (1.8)	6
Disnea	0	1 (1.8)	1
Nasofaringitis	3 (2.7)	0	3
Desordenes de piel y tejido	8 (7.1)	5 (8.9)	13 (7.7)
Acné	1 (0.9)	0	1
Dermatitis	1 (0.9)	0	1
Eczema	1 (0.9)	0	1
Eritema en el sitio	0	1 (1.8)	1
Prurito en el sitio	0	1 (1.8)	1
Prurito	4 (3.6)	3 (5.4)	7
Salpullido	1 (0.9)	0	1
Irritación de piel	1 (0.9)	0	1
Urticaria	1 (0.9)	0	1

Interacciones:

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma 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 con 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la asociación causal del HSTCL con el 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 Adalimumab. 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 Adalimumab. 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.

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 del 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 (por ejemplo, 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 Adalimumab e iniciarse la terapia apropiada. 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 (por ejemplo, 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 (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Adalimumab. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Adalimumab en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas. Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de Anakinra y otros antagonistas del TNF, 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, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de Anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de Adalimumab y Anakinra no es recomendada. La administración concomitante de Adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni 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 en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados 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 de 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 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 placebo 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 Adalimumab. Los pacientes que se tratan con Adalimumab 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 cardiaca congestiva: Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 Adalimumab en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente. Procesos autoinmunes: el tratamiento con Adalimumab 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 Adalimumab, 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 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% 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.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Adalimumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Adalimumab. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. A los pacientes tratados con Adalimumab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Adalimumab, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (oesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante:

- 40 mg cada dos semanas.
- Algunos pacientes con AR que no reciben metotrexato pueden beneficiarse al aumentar la frecuencia a 40 mg cada semana.

Enfermedad de Crohn en adultos y colitis ulcerativa:

- Dosis inicial (día 1): 160 mg
- Segunda dosis dos semanas después (día 15): 80 mg
 - Dos semanas después (día 29): comience una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas alternas.

-En pacientes con colitis ulcerativa únicamente: continúe con Adalimumab solo en pacientes que hayan demostrado evidencia de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de la terapia.

Psoriasis en placa o uveítis adulta:

- Dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial Hidradenitis supurativa:
- Adultos:

- Dosis inicial (día 1): 160 mg.
- Segunda dosis dos semanas después (Día 15): 80 mg. semana.

- Tercera (día 29) y dosis posteriores: 40 mg cada
- Adolescentes (12 años y mayores) ≥ 60 kg (132 lbs):
- Dosis inicial (día 1): 160 mg.
- Segunda dosis dos semanas después (Día 15): 80 mg. semana.
- Tercera (día 29) y dosis posteriores: 40 mg cada
- Adolescentes (12 años y mayores) 30 kg (66 lb) a < 60 kg (132 lb):

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dosis inicial (día 1): 80 mg.
- Segunda (día 8) y dosis posteriores: 40 mg en semanas alternas.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Adalimumab se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Adalimumab para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento se debe reconsiderar cuidadosamente en los no hayan respondido en este periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de Adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con artritis asociada a entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Adalimumab se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Adalimumab para pacientes con Artritis Asociada a Entesitis

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de Adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con Psoriasis en Placas

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con Adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para Adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Adalimumab puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn



Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas
--------------	---	---------------------------

- < 40 kg: 20 mg cada semana
- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de Adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Adalimumab puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con Adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5. Dosis de Adalimumab para Pacientes Pediátricos con Uveítis

Peso del paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años.

No hay un uso relevante de Adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda que el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo sea evaluado anualmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Inserto Versión enero 2020, allegado mediante radicado No. 20221115952

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el mismo interesado radicó dos tramites con radicado 20221115952 y 20201058796 con la misma solicitud, la Sala encuentra inconveniente estas duplicidades pues implican un desgaste administrativo, en aras del principio de la economía procesal, del derecho al turno y en el marco del artículo 18 de la Ley 1437 de 2011, el interesado debe indicar de cuál de las dos solicitudes va a desistir con el fin de continuar con la evaluación.

3.2.2. PAMERA JERINGA PRELLENADA 40MG/0,8ML

Expediente : 20178300
Radicado : 20201058796 / 20221172148
Fecha : 03/08/2022
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

Composición:
Cada 0.8 ML contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Artritis idiopática juvenil

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a intensa en pacientes de 2 años de edad o mayores. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a intensa, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la efectividad de Adalimumab en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

Psoriasis en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico. Adalimumab debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico.

Hidradenitis supurativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa de moderada a intensa en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uveítis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas
Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV)

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Los pacientes tratados con Adalimumab corren un mayor riesgo de presentar infecciones graves que afecten diversos lugares, sistemas, aparatos y órganos y que podrían dar lugar a la hospitalización o a la muerte. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adalimumab y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR.

No debe iniciarse el tratamiento con Adalimumab en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomycosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

Tuberculosis

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben Adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración ≥ 5 mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.

Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto cercano con una persona que tenía tuberculosis activa.

Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Adalimumab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con Adalimumab.

Suspenda la administración de Adalimumab si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya Adalimumab antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), Hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con Adalimumab en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con Adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente tratados con Adalimumab, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza). Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con Adalimumab no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia 5 a 18 años de edad), entre los cuales se cuenta Adalimumab.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes.

Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de Adalimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con Adalimumab en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilatoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antivírica junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de Adalimumab e inicie una terapia antivírica eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere la reanudación de la terapia con Adalimumab en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de Adalimumab se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre Adalimumab y los síntomas descritos en estos informes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben Adalimumab. Considere la suspensión de la terapia con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Adalimumab y anakinra.

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF.

También se han observado casos de agudización de la ICC con Adalimumab. No se ha estudiado formalmente el uso de Adalimumab en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

Autoinmunidad

El tratamiento con Adalimumab puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab.

Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab cuando la vacuna antineumocócica polisacárido y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con Adalimumab. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron Adalimumab.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben Adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o virus atenuados a bebés que se expusieron a Adalimumab in útero. Antes de vacunar (con virus vivos o virus atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios.

Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

- Infecciones graves
- Neoplasias malignas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con Adalimumab fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con Adalimumab presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían Adalimumab y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con Adalimumab en estos estudios con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis.

Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con Adalimumab el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con ADALIMUMAB, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudecimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales.

Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con ADALIMUMAB y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24. Dos pacientes de los 3,046 tratados con ADALIMUMAB presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con Adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.5% de los pacientes tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), la relación entre Adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de Adalimumab y MTX que en los tratados con Adalimumab solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab. No se observó ninguna elevación de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio abierto de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, se observaron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con Adalimumab y el 0.6 % de los tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y, a partir de la semana 1, 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con uveítis, con exposiciones de 165.4 y 119.8 años-paciente a Adalimumab y al control, respectivamente, se observaron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 2.4% de los que recibieron el control.

Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el Adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que recibían Adalimumab presentó anticuerpos de título bajo contra el Adalimumab, que eran neutralizantes in vitro, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas en monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes que presentaban anticuerpos que en aquellos que no los presentaban. Se desconoce la inmunogenicidad de Adalimumab a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 16% de los tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con Adalimumab. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 7% (1 de 15) de los tratados con Adalimumab, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el Adalimumab en pacientes tratados con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían Adalimumab, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían Adalimumab fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con Adalimumab fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con Adalimumab y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos contra el Adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos antiAdalimumab en ensayos clínicos de sujetos afectados por HS de moderada a intensa, mediante dos análisis: un análisis original capaz de detectar anticuerpos en presencia de concentraciones séricas de Adalimumab que habían disminuido a < 2 mcg/ml, y un nuevo análisis capaz de detectar títulos de anticuerpos antiAdalimumab en todos los sujetos (con independencia de la concentración de Adalimumab). Con el ensayo original, el índice de formación de anticuerpos antiAdalimumab en sujetos tratados con Adalimumab fue del 6.5%. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con Adalimumab por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de Adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%. Con el nuevo ensayo de títulos, se detectaron títulos de anticuerpos antiAdalimumab en el 61% de los sujetos con HS tratados con Adalimumab. La presencia de anticuerpos antiAdalimumab estuvo asociada a reducciones de las concentraciones séricas de Adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de Adalimumab es mayor conforme aumentan los títulos de anticuerpos antiAdalimumab.

No se observó una asociación evidente entre la formación de anticuerpos y la seguridad.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes adultos con uveítis no infecciosa se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con Adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes cuyos niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante un análisis capaz de determinar el título de anticuerpos antiAdalimumab en todos los pacientes, se determinaron los títulos en el 39.8% (99/249) de los pacientes adultos con uveítis no infecciosa tratados con Adalimumab. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el Adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

Otras reacciones adversas

Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Adalimumab en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV).

Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab cada dos semanas.

La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla I. Reacciones adversas informadas por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo de los estudios de AR agrupados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV)

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas	Placebo
	(N = 705)	(N = 690)
Reacción adversa (término preferido)		
Respiratorias		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
Gastrointestinales		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
Análisis de laboratorio*		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
Otras		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección de las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos.		
** No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.		

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con Adalimumab en los estudios sobre AR fueron:

Cuerpo completo: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

Aparato cardiovascular: Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aparato digestivo: Colecistitis, coledocitis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

Aparato locomotor: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

Neoplasia: Adenoma.

Sistema nervioso: Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

Aparato respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

Sentidos especiales: Cataratas.

Trombosis: Trombosis en la pierna.

Aparato genitourinario: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con Adalimumab en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios ITA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos. En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

En el Estudio JIA-I, Adalimumab se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con Adalimumab, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía Adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con Adalimumab fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con Adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con menos frecuencia en pacientes que recibieron Adalimumab fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab.

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes que incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con Adalimumab que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Adalimumab presentaron aumentos de creatina fosfoquinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con Adalimumab sin interrupción.

En el Estudio JIA-II, se evaluó Adalimumab en 32 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad.

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab. Estas infecciones comprendieron rinofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían Adalimumab en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de Adalimumab.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-1) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Durante las 4 semanas de la fase abierta de inducción del Estudio PCD-1, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con Adalimumab fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (6% y 5%, respectivamente). En el Estudio PCD-1, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinofaringitis.

En el Estudio PCD-1, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-1, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa

Adalimumab se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre psoriasis en placas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adalimumab se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta.

El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos tratados con Adalimumab tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).

Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa

Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con Adalimumab semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de Adalimumab.

Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento $\geq 25\%$ desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con Adalimumab tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

Estudios clínicos sobre uveítis

Adalimumab se ha evaluado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta, y en 90 pacientes pediátricos con uveítis (estudio PUV-1). El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Adalimumab. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a Adalimumab.

Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia.

Trastornos hepato biliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de las células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).

Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.

Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide.

Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.

Interacciones:

Metotrexato

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del Adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de Adalimumab ni de MTX.

Productos biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de Adalimumab con abatacept o anakinra en pacientes con AR. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de Adalimumab y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de Adalimumab junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

Vacunas atenuadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Evite el uso de vacunas atenuadas junto con Adalimumab.

Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., $TNF\alpha$, IL-6) durante la inflamación crónica.

Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el Adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450.

Al iniciar o suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de Adalimumab a 40 mg por semana.

Artritis idiopática juvenil o uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular o uveítis pediátrica se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 20 mg)
≥ 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 40mg)

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular o uveítis pediátrica que tengan menos de 2 años de edad ni en los que pesen menos de 10 kg.

Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento con Adalimumab. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	• 80 mg inicialmente el día 1; y • 40 mg dos semanas después (día 15)	• 20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg (88 libras)	• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y • 80 mg dos semanas después (día 15)	• 40 mg cada dos semanas

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de Adalimumab en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) durante el tratamiento con Adalimumab.

Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

Hidradenitis supurativa

Adultos

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comience a administrar 40 mg por semana dos semanas después (día 29).

Adolescentes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con Hidradenitis supurativa (HS) que pesen al menos 30 kg se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Peso corporal de pacientes adolescentes (de 12 años de edad y mayores)	Pauta posológica recomendada
30 kg (66 libras) a < 60 kg (132 libras)	• 80 mg inicialmente el día 1; y • 40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas
≥ 60 kg (132 libras)	• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); • 80 mg el día 15; y • 40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana

Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de Adalimumab y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente.

Consideraciones generales de administración

Adalimumab debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse Adalimumab o un cuidador puede inyectar Adalimumab mediante la jeringa prellenada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar Adalimumab a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la jeringa prellenada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. Adalimumab no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa. NOTA: Indique a los pacientes sensibles al látex que no manipulen el protector de las jeringas precargadas de 40 mg/0.8 ml, ya que podría contener látex de caucho natural.

Indique a los pacientes que utilizan Adalimumab jeringa prellenada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de Adalimumab para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

Condición de venta:

Uso institucional

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. 2022004034 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio 2022, allegado mediante radicado No. 20221172148
- IPP versión Julio 2022, allegado mediante radicado No. 20221172148

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el mismo interesado radicó dos tramites con radicado 20221115952 y 20201058796 con la misma solicitud, la Sala encuentra inconveniente estas duplicidades pues implican un desgaste administrativo, en aras del principio de la economía procesal, del derecho al turno y en el marco del artículo 18 de la Ley 1437 de 2011, el interesado debe indicar de cuál de las dos solicitudes va a desistir con el fin de continuar con la evaluación.

3.2.3. Tuzucip ®

Expediente : 20234930
Radicado : 20221175836
Fecha : 8/08/2022
Interesado : Cipla Colombia S.A.S.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab (reconstituido: 21 mg / 1 mL)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución para perfusión

Indicaciones:

Cáncer de mama. Cáncer de mama metastásico (CMM): Está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2.

- En monoterapia en aquellas que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que estas pacientes no fueran elegibles para dichos tratamientos. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado en la terapia hormonal, a menos que no sean elegibles para dicha terapia.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes el tratamiento con antraciclinas no es adecuado.
- En combinación con docetaxel en pacientes que no han recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales positivos.

Cáncer de mama temprano (CBE): Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CBE) HER2-positivo:

- Tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab, en cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado: En combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes (Monohidrato de clorhidrato de L-histidina, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato y Polisorbato 20).

Disnea severa en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada o que requieren oxigenoterapia suplementaria.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Las pruebas de HER2 deben realizarse en un laboratorio especializado que pueda garantizar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento de pacientes con antecedentes exposición a Trastuzumab en el entorno adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones Generales

Los pacientes tratados con Tuzucip tienen un mayor riesgo de desarrollar (insuficiencia cardíaca congestiva) ICC (New York Heart Asociación [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben tratamiento con Trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, particularmente después de una antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) que se encuentren en quimioterapia.

Estos eventos pueden ser de moderados a severos y se han asociado con muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con aumento del riesgo cardíaco, hipertensión, enfermedad arterial coronaria documentada, ICC, FEVI de <55%, y adulto mayor.

Todos los candidatos a tratamiento con Tuzucip, pero especialmente aquellos con tratamiento previo con antraciclinas y exposición a ciclofosfamida (AC), debe someterse a una evaluación cardíaca inicial que incluya anamnesis y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o exploración con gammagrafía (MUGA) o resonancia magnética. El monitoreo puede ayudar para identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca; estas evaluaciones cardíacas, tal como se realizan en basal, debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después suspensión del tratamiento hasta 24 meses desde la última administración de Tuzucip.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios antes de decidirse a tratar con Tuzucip.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento, esto basado en el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Pacientes que reciben antraciclinas después de suspender Tuzucip posiblemente tengan un mayor riesgo de disfunción cardíaca; si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas por hasta 7 meses después de suspender Tuzucip; si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

Se debe considerar una evaluación cardiológica formal en pacientes en los que hay preocupaciones cardiovasculares después de la evaluación inicial.

En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El seguimiento puede ayudar a identificar pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollan cardiopatía asintomática deben tener un control más frecuente (p. ej., cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continua en la función del ventrículo izquierdo, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no se ha obtenido ningún beneficio clínico del tratamiento con Tuzucip.

La seguridad de la continuación o reanudación de Trastuzumab en pacientes que experimentan problemas cardíacos no se ha estudiado prospectivamente.

Si el porcentaje de FEVI cae ≥ 10 puntos de la basal y por debajo del 50 %, se debe suspender el tratamiento y repetir la evaluación de la FEVI en aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, se debe recomendar la interrupción de Trastuzumab, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Todos los pacientes deben ser derivados para evaluación por un cardiólogo para hacer seguimiento.

Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Tuzucip, debe tratarse con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o asintomáticos la disfunción cardíaca en los ensayos pivotaes mejoró con el tratamiento estándar de la ICC que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Tuzucip y antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en combinación en el CMM. Los pacientes con CMM que han recibido previamente antraciclinas también corren el riesgo de cardiopatía. disfunción con el tratamiento con Tuzucip, aunque el riesgo es menor que con el uso concomitante de Tuzucip y antraciclinas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de mama temprano (EBC)

Para los pacientes con EBC, se deben repetir las evaluaciones cardíacas, tal como se realizaron al inicio del estudio; cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses desde la última administración de Tuzucip. En pacientes que reciben Tuzucip se recomienda la quimioterapia que contiene antraciclinas y se debe realizar un seguimiento hasta los 5 años desde la última administración de Tuzucip, o si se observa disminución de la FEVI.

Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera atención médica tratamiento, antecedentes o ICC existente (clase II-IV de la NYHA), FEVI de < 55 %, otros como miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiere tratamiento médico, clínicamente significativa enfermedad valvular cardíaca, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico elegible) y derrame pericárdico efectivo hemodinámicamente fueron excluidos de ensayos pivotaes de EBC adyuvante y neoadyuvante con Trastuzumab y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en tales pacientes.

Tratamiento adyuvante

Tuzucip y antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en combinación con el adyuvante de tratamiento.

En pacientes con EBC un aumento en la incidencia de cardiopatías sintomáticas y asintomáticas se observaron estos eventos cuando se administró trastuzumab después de que contenían antraciclinas.

En quimioterapia en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando se administró trastuzumab junto con taxanos que cuando se administra secuencialmente a los taxanos; independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 pivotes estudios realizados en los que se dispuso de una mediana de seguimiento de 5,5 años (BCIRG006) a aumento continuo en la tasa acumulada de eventos sintomáticos cardíacos o FEVI fue observado en pacientes a los que se les administró Trastuzumab simultáneamente con un taxano, después de la terapia con antraciclinas hasta el 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos de comparación (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo de un evento cardíaco identificados en cuatro grandes estudios adyuvantes incluyeron edad (> 50 años), FEVI baja (<55%) al inicio, antes o después del inicio de tratamiento con paclitaxel, descenso de la FEVI de 10 a 15 puntos y uso previo o simultáneo de antihipertensivos y productos medicinales. En pacientes que reciben

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastuzumab después de completar la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes del inicio de Trastuzumab y una masa corporal índice (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) e hipersensibilidad RRI graves a la infusión de Trastuzumab, incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida. Se han notificado anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede usar premedicación para reducir el riesgo de que ocurran estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas posteriores al inicio de la primera infusión. Se debe interrumpir la perfusión o reducir la velocidad de perfusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas.

Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentó la resolución de los síntomas y posteriormente recibió más infusiones de Trastuzumab. Las reacciones graves se han tratado con éxito con terapia de apoyo como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal.

Pacientes que experimentan disnea en reposo.

Debido a complicaciones de malignidad avanzada y comorbilidades puede tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Trastuzumab.

Mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con rápida también se ha informado deterioro clínico. Se han producido muertes en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la Infusión de trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de un inicio tan tardío y deben ser instruidos para contactar a su médico si se presentan estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se han informado eventos pulmonares severos con el uso de Trastuzumab en la etapa posterior a la comercialización.

Estos eventos han sido ocasionalmente fatales; por otra parte casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria aguda síndrome, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar aguda, al igual que se han notificado casos de edema e insuficiencia respiratoria. Factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapia previa o concomitante con otros antineoplásicos terapias que se sabe que están asociadas con él, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un inicio retrasado. Pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de avanzada la malignidad y las

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos los pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución en ocasionar neumonitis en especial en pacientes que este siendo tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Resumen reacciones adversas

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes notificadas en el uso de Trastuzumab (formulación intravenosa) hasta la fecha son disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Mas sin embargo se han descrito otras reacciones adversas por cada sistema como se lista a continuación.

Donde fue utilizada la siguiente clasificación en la frecuencia de presentación de cada una: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones: nasofaringitis, sepsis neutropénica, cistitis, influenza, sinusitis, infecciones de la piel, rinitis, infección de tracto respiratorio superior, infección de vías urinarias y faringitis. (muy frecuente).

Neoplasma maligno (frecuencia no conocida)

Sistema hematológico: con presentación muy frecuente: neutropenia febril, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia; de frecuencia no definida se presentó para este sistema: trombocitopenia inmune e Hipoprotrombinemia.

Desordenes en el sistema inmune: frecuencia común: hipersensibilidad; reacción y shock anafilácticos con una presentación rara.

Desordenes de metabolismo: con frecuencia muy común; pérdida de peso, anorexia y de frecuencia no definida para este sistema se ha descrito síndrome de lisis tumoral e hiperkalemia.

Psiquiatría: con una presentación muy común insomnio y con una presentación común se ha descrito ansiedad y depresión.

Desordenes del sistema nerviosos central: con una presentación muy frecuente se han documentado temblor, mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, neuropatía periférica, hipertensión y somnolencia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema oftalmológico: conjuntivitis, epifora (muy frecuente), ojo seco (común) papiledema y hemorragia de la retina (frecuencia no definida).

Oído y sistema laberintico: sordera (poco frecuente)

Desordenes cardiacos: aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial, arritmias, flutter cardiaco, disminución en la fracción de eyección (muy común); insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia supraventricular, cardiomiopatía, palpitaciones (común); shock cardiogénico, presencia de ruidos en galope (frecuencia no definida) y derrame pericárdico (poco frecuente).

Desordenes vasculares: sofoco, disnea, tos, epistaxis, rinorrea (muy comunes); vasodilatación, hipotensión, neumonía, asma, derrame pleural (común); sibilancias y neumonitis (poco frecuente); fibrosis pulmonar, distrés respiratoria, falla respiratoria, infiltración pulmonar, edema pulmonar agudo y entre otros (frecuencia no definida).

Desordenes gastrointestinales: diarrea, vomito, nausea, dolos abdominal, dispepsia, constipación, estomatitis (muy frecuentes); hemorroides (común).

Desordenes dermatológicos: eritema, rash, alopecia, alteración de las uñas, acné (muy frecuente) piel seca. Hiperhidrosis, prurito, rash maculopapular, dermatitis, angioedema y urticaria (común).

Desordenes del sistema musculoesquelético y tejido conectivo: artralgia, mialgia, tensión muscular, dolor de espalda, dolor de huesos (común).

Desorden del sistema renal y urinario: desorden renal (común); glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatia y falla renal (frecuencia no definida).

Embrazo: oligohidramnios, hipoplasia renal e hipoplasia pulmonar (frecuencia no definida).

Otros: malestar, edema (común); dolor de pecho, fatiga, resfriado, síntomas parecidos a la influenza, reacción relacionada a la infusión, dolor, pirexia, inflamación mucosa, edema periférico.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos; no se han mostrado datos estadísticamente significativos entre trastuzumab, con otros medicamentos por ensayo clínicos observados.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con HER2 positivo MBC sugirió que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se alteró en presencia de trastuzumab (dosis de carga IV de 8 mg/kg o 4 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg cada 1 semana) IV, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de doxorubicina, (7- desoxi-13 dihidro- doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito no estaba clara.

Datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de Trastuzumab (dosis de carga IV de 4 mg/kg y 2 mg/kg IV semanal) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con HER2 positivo MBC, sugirió que la administración concomitante de Trastuzumab no tuvo efecto en el único farmacocinética de la dosis de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses masculinos y femeninos con cáncer gástrico avanzado para estudiar el farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se usan con o sin trastuzumab.

Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (p. ej., 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concurrente de cisplatino o por el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la propia capecitabina mostró concentraciones más altas y una duración de la semivida más prolongada cuando se combina con trastuzumab.

Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por el uso concomitante de capecitabina o por uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con metástasis o cáncer HER2 positivo inoperable avanzado sugirió que trastuzumab no tuvo impacto en el PK de carboplatino.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de concentraciones de trastuzumab en suero simulado después de monoterapia con Trastuzumab

(carga de 4 mg/kg/2 mg/kg q1w IV) y concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con MBC HER2 positivo (estudio JP16003) sin evidencia de un efecto PK; se encontró

que la administración concomitante de docetaxel afecta la farmacocinética de trastuzumab.

Por otra parte, la comparación de resultados farmacocinéticos de dos estudios de fase II (BO15935 y M77004) y uno de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados concomitantemente con Trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en los que se

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con CMM HER2 positivo indica que las concentraciones séricas mínimas individuales y medias de trastuzumab variaron dentro y entre los estudios, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del estudio M77004 en el que las mujeres con CMM HER2 positivos se trataron de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y datos farmacocinéticos de doxorrubicina a trastuzumab en estudios en los que se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (Estudio H0648g), no sugirió ningún efecto de doxorrubicina y paclitaxel en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 sugirieron que el carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración: infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Cáncer de mama metastásico: Horario de tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal.

La dosis de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Programación semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Tuzucip es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Tuzucip es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel En los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel al día, después de la primera dosis de Trastuzumab, e inmediatamente después de la siguiente dosis de Trastuzumab si la dosis anterior de Trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromataasa

En el ensayo pivotal (BO16216) se administraron trastuzumab y anastrozol desde el día 1; donde no hubo restricciones en el momento relativo de trastuzumab y anastrozol en Administración.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reducción de dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de Trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente por complicaciones de neutropenia durante este tiempo.

Si el porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae ≥ 10 puntos desde el inicio y por debajo del 50 %, se debe suspender el tratamiento y repetir la evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, la interrupción de Trastuzumab.

debe considerarse seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos; todos estos pacientes deben ser derivados para su evaluación por un cardiólogo y seguimiento.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvidó una dosis de Tuzucip por una semana o menos, entonces el mantenimiento habitual dosis (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen de tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado.

Dosis de mantenimiento posteriores debe administrarse 7 días o 21 días después, según el horario semanal o trimestral respectivo.

Si el paciente olvidó una dosis de Tuzucip por más de una semana, una dosis de recarga de Tuzucip debe administrarse durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen de tres semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Dosis posteriores de mantenimiento de Tuzucip (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen de tres semanas 6 mg/kg respectivamente) debe ser administrado 7 días o 21 días después según los horarios semanales o trimestrales respectivamente.

Poblaciones especiales

Estudios farmacocinéticos específicos en ancianos y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo.

Por otra parte, en un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no demostró que el deterioro afectara la disposición de trastuzumab.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Trastuzumab en la población pediátrica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 e IPP

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que mediante radicado No. 20221231926 de fecha 9/11/2022 el interesado presentó desistimiento de la solicitud de registro sanitario.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. ONCASPAR 750U/mL Polvo para solución inyectable

Expediente : 20200646
Radicado : 20211070231 / 20221103872 / 20221170194
Fecha : 02/08/2022
Interesado : Les Laboratoires Servier

Composición:

Cada ml de solución contiene 750 unidades (U) de Pegaspargasa

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Oncaspar está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).

Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con Lasparaginasa.

Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Anticuerpos contra la asparaginasa

Los anticuerpos antiasparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.

Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Efectos hepáticos

El tratamiento combinado con Oncaspar y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar en estas poblaciones de pacientes. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior).

El tratamiento con Oncaspar puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato.

Mielosupresión

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento.

Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones. Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Método anticonceptivo

Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable.

Contenido de sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCl 11-001 y AALL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de $> 10\%$) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar (de grado 3 o 4) observadas en los estudios DFCl 11-001 y AALL07P4 con una frecuencia de $> 5\%$ incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: anemia, coagulopatía Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: pirexia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: hepatotoxicidad, hígado graso Raras: necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica Frecuencia no conocida: shock anafiláctico
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infecciones, sepsis
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada Frecuentes: tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, gamma-glutamyl transferasa elevada Frecuencia no conocida: urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: apetito disminuido, hiperglucemia Frecuentes: hiperlipidemia, hipercolesterolemia Frecuencia no conocida: cetoacidosis diabética, hipoglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en las extremidades
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope Raras: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Frecuencia no conocida: somnolencia, temblor*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado de confusión
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: hipoxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: sarpullido Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica*
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: embolia** Frecuentes: trombosis*** Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginadas de la misma clase

** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*** Leyenda: Trombosis del SNC

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.

Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la conciencia.

Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia).

En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.

El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

Trastornos renales y urinarios

En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos. Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica. Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Trastornos hepatobiliares

Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica. Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal. La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tipo de reacciones adversas de Oncaspar es similar al de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

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:

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar antes de vincristina puede

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral.

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

Vía de administración: Vía intravenosa o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Oncaspar debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración.

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos.

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar) / m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar) / kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/m² de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar) / m² de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Forma de administración

Oncaspar se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV).

Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección.

La perfusión de Oncaspar normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta: 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. 2022001323 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.3.2.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221170194
- Información para prescribir versión 11-2020 allegado mediante radicado No. 20211070231

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Molécula Nuevas encuentra que el interesado presenta respuesta satisfactoria al Auto No. 2022001323 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.3.2.1. de la solicitud de evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica Polvo para reconstituir a solución inyectable para el principio activo Pegaspargasa. La Sala recomienda aprobar:

Composición:

Cada ml de solución contiene 750 unidades (U) de Pegaspargasa

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Oncaspar está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN];
transaminasas > 10 veces el LSN).
Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.
Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con Lasparaginasa.
Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Osteonecrosis

En presencia de glucocorticoides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de hipercoagulabilidad observada en niños y adolescentes, con mayor incidencia en niñas. En consecuencia, se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes pediátricos y adolescentes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma clínico de osteonecrosis. El juicio clínico del médico prescriptor debe guiar la estrategia terapéutica de cada paciente en base a la evaluación individualizada del beneficio/riesgo, y según las guías estandarizadas del tratamiento de LLA y los principios de cuidados de apoyo.

Trazabilidad

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

Anticuerpos contra la asparaginasa

Los anticuerpos anti-asparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos

Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.

Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Efectos hepáticos

El tratamiento combinado con Oncaspar y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar en estas poblaciones de pacientes. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior).

El tratamiento con Oncaspar puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato.

Mielosupresión

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento.

Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones.

Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco.

Método anticonceptivo

Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable.

Contenido de sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCI 11-001 y AALL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de > 10%) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar (de grado 3 o 4) observadas en los estudios DFCI 11-001 y AALL07P4 con una frecuencia de > 5 % incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: anemia, coagulopatía Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: <u>pirexia</u>
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: <u>hepatotoxicidad, hígado graso</u> Raras: <u>necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática.</u>
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: <u>hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica</u> Frecuencia no conocida: <u>shock anafiláctico</u>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: <u>infecciones, sepsis</u>
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: <u>peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada</u> Frecuentes: <u>tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, gamma-glutamyl transferasa elevada</u> Frecuencia no conocida: <u>urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia</u>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: <u>apetito disminuido, hiperglucemia</u> Frecuentes: <u>hiperlipidemia, hipercolesterolemia</u> Frecuencia no conocida: <u>cetoacidosis diabética, hipoglucemia</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: <u>dolor en las extremidades</u>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: <u>crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope</u> Raras: <u>síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible</u> Frecuencia no conocida: <u>somnolencia, temblor*</u>
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: <u>estado de confusión</u>
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: <u>insuficiencia renal aguda*</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: <u>hipoxia</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: <u>sarpullido</u> Frecuencia no conocida: <u>necrólisis epidérmica tóxica*</u>
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: <u>embolia**</u> Frecuentes: <u>trombosis***</u> Frecuencia no conocida: <u>accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior</u>

*** Reacciones adversas observadas con otras asparaginasas de la misma clase**

**** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



***** Leyenda: Trombosis del SNC**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas. Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la conciencia.

Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia). En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso. Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento). La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal. El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

Trastornos renales y urinarios

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos.

Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Trastornos hepatobiliares

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica.

Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal.

La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

El tipo de reacciones adversas de Oncaspar es similar al de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

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:

Glucocorticoides, cuando se toman al mismo tiempo como parte del tratamiento recomendado para la leucemia, Oncaspar puede aumentar el riesgo de osteonecrosis inducida por esteroides (daño en el hueso) en niños y adolescentes, con una mayor incidencia observada en niñas. Por tanto, si sufre cualquier dolor nuevo de hueso (es decir dolor de cadera, rodilla o espalda) por favor informe a su médico lo antes posible.

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar antes de vincristina puede aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral.

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

Vía de administración: Vía intravenosa o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Oncaspar debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración.

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos.

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar) / m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar) / kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/ m^2 de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar) / m^2 de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma de administración

Oncaspar se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV).

Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos.

Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección.

La perfusión de Oncaspar normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar.

Condición de venta: Uso institucional

En cuanto al inserto, la Sala recomienda negar puesto que no incluye la información relacionada con los riesgos de osteonecrosis y alteraciones hepáticas (ictericia, colestasis y necrosis hepática).

La Sala recomienda aprobar el documento denominado resumen características del producto allegada mediante 20211070231.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10. 3750 U/5 mL vial. 750 unidades (U)/mL de Pegaspargasa. Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Así mismo, se recomienda aprobar PGR versión 5 del producto ONCASPAR. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes 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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.3.2.2. ENTYVIO® (SUBCUTÁNEO) VEDOLIZUMAB 108 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20205921
Radicado : 20211132790 / 20221181788
Fecha : 16/08/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 108 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la Enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones de Hipersensibilidad

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada.

Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4 \beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios clínicos

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes (n = 1822) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

El vedolizumab subcutáneo se estudió en dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes adultos con colitis ulcerosa (VISIBLE 1; n = 383) o enfermedad de Crohn (VISIBLE 2; n = 644). La seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo se están estudiando en un estudio de extensión abierto y en curso que incluye pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Se realizó un análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) que fueron aleatorizados en los dos estudios clínicos controlados con placebo (VISIBLE 1 y VISIBLE 2) y en el estudio de extensión abierto.

La duración media de la exposición en estos pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo fue de 591.4 días.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad general y efectos adversos en los pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo en comparación con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, con la excepción de las reacciones en el lugar de la inyección (solo con administración subcutánea).

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en pacientes que recibieron vedolizumab en estudios clínicos

Frecuencia* / Clasificación por órganos y Sistemas †	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	—
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	—	Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	—	Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	—	Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	—	Pirexia Fatiga Reacciones en el lugar de la inyección‡

* La frecuencia se basa en datos de estudios clínicos con administración intravenosa, excepto donde se indica a continuación.

† Las ADR incluidas como términos preferidos se basan en la versión 14.0 de MedDRA.

‡ Solo administración subcutánea

Experiencia Post comercialización

En la fase de post comercialización se reportaron casos de anafilaxia. Se desconoce la frecuencia de anafilaxia en este contexto.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y <1% resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) en estudios clínicos, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 5,1% de los pacientes.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad leve o moderada y ninguna se informó como grave. Ninguno provocó la interrupción del tratamiento del estudio o cambios en el programa de dosificación. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron en 1 a 4 días. No se informó anafilaxia después de la administración subcutánea de vedolizumab en estudios clínicos.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

En estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, la tasa de infecciones en pacientes tratados con vedolizumab con un IMC de 30 kg / m² o más fue mayor que en aquellos con un IMC de menos de 30 kg / m².

Inmunogenicidad

Se desarrolló y validó un método de disociación ácida por electroquimioluminiscencia (ECL) para la detección de anticuerpos anti-vedolizumab. La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab con vedolizumab intravenoso con el método de ECL de tolerancia farmacológica para pacientes en los estudios GEMINI 1 y GEMINI 2 que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 6% (86 de 1427). De los 86 pacientes positivos a anticuerpos anti-vedolizumab, 20 eran persistentemente positivos y 56 desarrollaron anticuerpos neutralizantes a vedolizumab.

La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab contra vedolizumab subcutáneo en VISIBLE 1 y VISIBLE 2 con el método ECL en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 3,4% (13 de 381). De los 13 pacientes que dieron positivo a anticuerpos anti-vedolizumab, 7 pacientes fueron persistentemente positivos y 7 desarrollaron anticuerpos neutralizantes para vedolizumab. En general, no hubo una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab y los eventos adversos después de la administración intravenosa o subcutánea de vedolizumab.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La pauta posológica recomendada de vedolizumab subcutáneo como tratamiento de mantenimiento, después de al menos dos perfusiones intravenosas, es de 108 mg administrados por inyección subcutánea una vez cada 2 semanas. La primera dosis de mantenimiento subcutánea debe administrarse en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada y, posteriormente, cada 2 semanas. Consulte la sección sobre “Administración intravenosa” para conocer el programa de dosificación intravenosa.

Dosis perdidas

Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab subcutáneo o si un paciente omite una (s) dosis programada de vedolizumab subcutáneo, aconseje al paciente que se inyecte la siguiente dosis subcutánea lo antes posible y luego cada 2 semanas. El período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 46 semanas sin un aumento evidente de los eventos adversos o reacciones en el lugar de la inyección durante el reinicio del tratamiento con vedolizumab subcutáneo.

Corticoesteroides

En pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab intravenoso o vedolizumab subcutáneo, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración - Administración subcutánea

Vedolizumab en jeringa prellenada o pluma prellenada/autoinyector es solo para inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado sobre la técnica correcta de inyección subcutánea, el paciente o su cuidador puede inyectar vedolizumab subcutáneo si su médico lo determina apropiado. Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser de incolora a amarilla. No utilice la jeringa prellenada o una pluma prellenada/autoinyector con partículas visibles o decoloración.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. 2022004632 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.3.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211132790
- Información para prescribir CCDS versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211132790

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al Auto No. 2022004632 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.3.2.1, por cuanto presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad, lo que se especificará en el Acto administrativo.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 108 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la Enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones de Hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada.

Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Estudios clínicos

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes (n = 1822) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

El vedolizumab subcutáneo se estudió en dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes adultos con colitis ulcerosa (VISIBLE 1; n = 383) o enfermedad de Crohn (VISIBLE 2; n = 644). La seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo se están estudiando en un estudio de extensión abierto y en curso que incluye pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Se realizó un análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) que fueron aleatorizados en los dos estudios clínicos controlados con placebo (VISIBLE 1 y VISIBLE 2) y en el estudio de extensión abierto.

La duración media de la exposición en estos pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo fue de 591.4 días.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad general y efectos adversos en los pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo en comparación con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, con la excepción de las reacciones en el lugar de la inyección (solo con administración subcutánea).

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en pacientes que recibieron vedolizumab en estudios clínicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuencia* / Clasificación por órganos y Sistemas †	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	—
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	—	Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	—	Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	—	Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	—	Pirexia Fatiga Reacciones en el lugar de la inyección‡

* La frecuencia se basa en datos de estudios clínicos con administración intravenosa, excepto donde se indica a continuación.

† Las ADR incluidas como términos preferidos se basan en la versión 14.0 de MedDRA.

‡ Solo administración subcutánea

Experiencia Post comercialización

En la fase de post comercialización se reportaron casos de anafilaxia. Se desconoce la frecuencia de anafilaxia en este contexto.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y <1% resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) en estudios clínicos, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 5,1% de los pacientes.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad leve o moderada y ninguna se informó como grave. Ninguno provocó la interrupción del tratamiento del estudio o cambios en el programa de dosificación. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron en 1 a 4 días. No se informó anafilaxia después de la administración subcutánea de vedolizumab en estudios clínicos.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

En estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, la tasa de infecciones en pacientes tratados con vedolizumab con un IMC de 30 kg / m² o más fue mayor que en aquellos con un IMC de menos de 30 kg / m².

Inmunogenicidad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se desarrolló y validó un método de disociación ácida por electroquimioluminiscencia (ECL) para la detección de anticuerpos anti-vedolizumab. La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab con vedolizumab intravenoso con el método de ECL de tolerancia farmacológica para pacientes en los estudios GEMINI 1 y GEMINI 2 que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 6% (86 de 1427). De los 86 pacientes positivos a anticuerpos anti-vedolizumab, 20 eran persistentemente positivos y 56 desarrollaron anticuerpos neutralizantes a vedolizumab.

La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab contra vedolizumab subcutáneo en VISIBLE 1 y VISIBLE 2 con el método ECL en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 3,4% (13 de 381). De los 13 pacientes que dieron positivo a anticuerpos anti-vedolizumab, 7 pacientes fueron persistentemente positivos y 7 desarrollaron anticuerpos neutralizantes para vedolizumab.

En general, no hubo una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab y los eventos adversos después de la administración intravenosa o subcutánea de vedolizumab.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn

La pauta posológica recomendada de vedolizumab subcutáneo como tratamiento de mantenimiento, después de al menos dos perfusiones intravenosas, es de 108 mg administrados por inyección subcutánea una vez cada 2 semanas. La primera dosis de mantenimiento subcutánea debe administrarse en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada y, posteriormente, cada 2 semanas. Consulte la sección sobre “Administración intravenosa” para conocer el programa de dosificación intravenosa.

Dosis perdidas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab subcutáneo o si un paciente omite una (s) dosis programada de vedolizumab subcutáneo, aconseje al paciente que se inyecte la siguiente dosis subcutánea lo antes posible y luego cada 2 semanas. El período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 46 semanas sin un aumento evidente de los eventos adversos o reacciones en el lugar de la inyección durante el reinicio del tratamiento con vedolizumab subcutáneo.

Corticoesteroides

En pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab intravenoso o vedolizumab subcutáneo, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración - Administración subcutánea

Vedolizumab en jeringa prellenada o pluma prellenada/autoinyector es solo para inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado sobre la técnica correcta de inyección subcutánea, el paciente o su cuidador puede inyectar vedolizumab subcutáneo si su médico lo determina apropiado. Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser de incolora a amarilla. No utilice la jeringa prellenada o una pluma prellenada/autoinyector con partículas visibles o decoloración.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica: Uso institucional

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N20 Y 8.1.13.0.N30. Vedolizumab 108 mg. Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala corrige la norma farmacológica 8.1.13.0.N20 para modificar el título actual “Se aceptan budesonida, sulfasalazina, olsalazina y mesalazina con la indicación de coadyuvante en el tratamiento de la colitis ulcerativa.”, para que quede: se aceptan para el tratamiento de la colitis ulcerativa.

La Sala corrige la norma farmacológica norma farmacológica 8.1.13.0.N30 para modificar el título actual “Se acepta los siguientes medicamentos como coadyuvantes en el Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn.” para que quede: se aceptan para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto CCDS versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211132790 e Información para prescribir CCDS versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211132790.

Así mismo, recomienda aprobar PGR versión 6.0 del producto ENTYVIO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

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

3.3.2.3. ENTEROGERMINA 6000 MILLONES (6 MILLARDOS) ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII POLVO ORAL

Expediente : 20194697
Radicado : 20201245204 / 20211246079 / 20221016542 / 20211171918
Fecha : 25/01/2022
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada sachet contiene 6 billones de Esporas de *Bacillus Claussi*

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de la diarrea causada por desequilibrio de la flora intestinal originado por infecciones (virus y/o bacterias) o por el uso de antibióticos, así como de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dolencias intestinales relacionados con alteraciones de la flora bacteriana intestinal (disbiosis).

Coadyuvante en el tratamiento de la restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o antimicrobianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección lista de excipientes.

Precauciones y advertencias:

En el curso de la terapia antibiótica se recomienda administrar el preparado en el intervalo entre una y otra administración del antibiótico.

Este fármaco es solo para uso oral. No inyectar ni suministrar por otras vías. Todo uso incorrecto del fármaco produce reacciones anafilácticas graves como choque anafiláctico.

Existen informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* que están inmunocomprometidos o son hospitalizados debido a una enfermedad grave. Enterogermina debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Reacciones adversas:

Infecciones e Infestaciones: Bacteriemia, septicemia o sepsis en Pacientes inmunocomprometidos o hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Patologías de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones de hipersensibilidad, comprende erupción cutánea, urticaria y angioedema.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 sobre al día.

Población pediátrica: Se indica Enterogermina 6000 millones (6 millardos) solo en pacientes adultos.

Modo de administración

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El polvo puede disolverse directamente en la boca con la saliva y no se necesita administrar junto con agua u otro líquido.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012710 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.3.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCSI V3 – Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201245204
- Información para prescribir CCSI V3 – Julio 2020 allegada mediante radicado No. 20201245204

CONCEPTO: Revisada la respuesta al Auto No. 2021012710 emitido mediante Acta No. 06 de 2021, numeral 3.3.1. allegado por el interesado sobre la ampliación de indicación “Coadyuvante en el manejo de la diarrea” para el producto ENTEROGERMINA 6000 MILLONES (6 MILLARDOS) ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII POLVO ORAL, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.3.1., dado que el interesado no allegó información clínica que lo controvierta.

3.3.3. Nueva concentración

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

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Contraindicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

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

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

Riesgo de tumores de células C tiroideas

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

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

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post- comercialización; los datos de estos

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

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

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

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

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

Enfermedad gastrointestinal grave

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

Deshidratación

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

Pancreatitis aguda

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

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

Hipoglucemia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Contenido en sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

[#] Procedentes de notificaciones poscomercialización.

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

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

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

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

Reacciones adversas gastrointestinales

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

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

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

Pancreatitis aguda

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

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales. En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de taquicardia sinusal con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales fue de 2,6 %, 1,9 % y 2,6 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios en la frecuencia cardíaca de 1 a 4 latidos por minuto (lpm).

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

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

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

Inmunogenicidad

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

Hipersensibilidad

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

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

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

Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1.5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1.5mg de dulaglutida, el AUC (0- τ) y Cmax de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El tmax de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

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

Paracetamol

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

Atorvastatina

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

La media de t1/2 de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

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

Antihipertensivos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Warfarina

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

Anticonceptivos orales

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

Metformina

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y modo de administración

Posología

Monoterapia

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

En combinación

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

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

Para un control glucémico adicional,

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

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el presente numeral será conceptuado en Acta No. 06 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.3.3.1

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. DOVATO TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 20171830
Radicado : 20211287695
Fecha : 20/12/2021
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Lamivudina+50 mg de Dolutegravir Sódico 52,60 mg equivalente a Dolutegravir base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Dovato está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales, que no tengan historia de tratamiento antirretroviral y no tengan sustituciones conocidas asociadas con resistencia a los componentes individuales: dolutegravir y lamivudina

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dovato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Dovato está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida

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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Inserto GDS05 IPI05 de 12 de febrero de 2021allegado mediante radicado 20211287695
- IPP GDS05 IPI05 de 12 de febrero de 2021allegado mediante radicado 20211287695

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas indicaciones

DOVATO está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) en **adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad** que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales.

Nuevas contraindicaciones

- DOVATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.
- DOVATO **no debe administrarse al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2) incluyendo, pero sin limitarse a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).**

Nuevas precauciones y advertencias

Puede ocurrir toxicidad embriofetal cuando se administra durante el tiempo de la concepción y del embarazo temprano. Evitar utilizar en este periodo por el riesgo de defecto del tubo neural.

Se recomienda el uso de métodos efectivos de anticoncepción.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relacionadas con dolutegravir y lamivudina. No existen precauciones y advertencias adicionales relacionadas con DOVATO.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizan por eritema, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica incluyendo lesión hepática. DOVATO y otros agentes sospechosos deben suspenderse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, sarpullido severo o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse una terapia apropiada. El retraso en suspender el tratamiento con DOVATO o con otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos mortales, han sido reportadas con el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar DOVATO particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con DOVATO en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre:

Es posible que los niveles de lípidos séricos y de glucosa en sangre aumenten durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas de manera clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y se debe iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo para el inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron incrementos en los marcadores hepáticos consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C (ver Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (HBV) más adelante en esta sección).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B (HBV):

Se debe aplicar una diligencia particular en el inicio o mantenimiento de una terapia efectiva contra la hepatitis B al comenzar la terapia con DOVATO en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por **HBV** pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, que podría tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende el uso de DOVATO en pacientes coinfectados con **HBV**, se debe considerar el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática y los marcadores de replicación del **HBV**.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben DOVATO o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Mientras que ha sido probado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Deben tomarse las precauciones necesarias para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con o sin prescripción) que pueden **reducir** la exposición a dolutegravir o a lamivudina, y al coadministrar medicamentos cuya exposición pueda verse alterada por DOVATO.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Por lo tanto, se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrarlo con alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y se suspenda la coadministración de DOVATO

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con metformina, para mantener el control glucémico.

Nuevas reacciones adversas

DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo tanto, pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos (Tabla 3 y 4). Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia gama de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son resultado del proceso subyacente de la enfermedad.

Los eventos adversos identificados en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos en Fase 2b y en Fase 3 de los componentes individuales se enlistan en la Tabla 3 a continuación, clasificados según los órganos y sistemas (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos del Estudio Clínico

Los datos de seguridad clínica con DOVATO son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir y lamivudina en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos Fase 3 (GEMINI-1 y GEMINI-2) **realizados en sujetos que no han sido previamente tratados con antiretrovirales, y del estudio clínico Fase 3 (TANGO) que se llevó a cabo en sujetos adultos que anteriormente habían recibido terapia antirretroviral, virológicamente suprimidos y que recibieron DOVATO**, fueron generalmente consistentes con los perfiles y con las severidades de las reacciones adversas de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales. Solo se observó una reacción adversa emergente del tratamiento con la combinación que no estaba enlistada en la información para prescribir de dolutegravir o lamivudina [Trastornos del sistema nervioso: somnolencia; frecuencia común]. En cuanto a la severidad de las reacciones adversas, no hubo diferencia entre la combinación y los componentes individuales, para cualquiera de las reacciones adversas observadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis combinado de los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, fueron náuseas, cefalea, diarrea, insomnio y mareo.

Insomnio, observado en el grupo de DOVATO, fue la única reacción adversa emergente del tratamiento que se observó en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio TANGO.

Tabla 3 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales OVATO

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco común		neutropenia anemia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>) Síndrome de reconstitución inmune (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)	
Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos psiquiátricos	Común	Ideación suicida (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica) depresión ansiedad insomnio sueños anormales	
	Poco común	Intento de suicidio (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Muy común	cefalea	
	Común	mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	náuseas diarrea	
	Común	vómito flatulencias dolor abdominal dolor abdominal superior malestar abdominal	náuseas vómito dolor abdominal superior diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hepatitis	elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	eritema prurito	eritema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	fatiga	fatiga malestar fiebre

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios GEMINI agrupados o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las **pruebas** de laboratorio

Se observaron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la concentración basal de 10.3 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: -36.3 $\mu\text{mol/L}$ a 55.7 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron pequeños incrementos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más lamivudina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejen la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Durante la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de la creatina fosfoquinasa (CPK) asociadas principalmente con el ejercicio.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos con DOVATO en la población pediátrica.

Basado en los datos limitados disponibles sobre el uso de dolutegravir como entidad única en combinación con otros agentes antirretrovirales para tratar a adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad), no se observaron otros tipos de reacciones adversas distintas de las observadas en la población adulta.

Lamivudina ha sido investigada por separado y como parte de una composición dual de nucleósidos, en combinación con terapias antirretrovirales para tratar pacientes pediátricos infectados con VIH con o sin experiencia con tratamientos antirretrovirales previos (los datos disponibles con respecto al uso de lamivudina en niños menores de tres meses son limitados). No se han observados otros tipos de efectos no deseados más allá de los caracterizados para la población adulta.

Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de los datos de los estudios clínicos, las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 4 a continuación han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de dolutegravir y/o de lamivudina en uso con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han incluido debido a una posible conexión causal con dolutegravir y/o con lamivudina.

Tabla 4 Reacciones adversas basadas en la experiencia poscomercialización



Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy rara		aplasia pura de eritrocitos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común		hiperlactatemia
	Rara		acidosis láctica ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara		parestesia se han reportado casos de neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Rara		Incrementos en la amilasa sérica de pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos hepatobiliares	Rara	insuficiencia hepática aguda ²	

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común		alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común		artralgia trastornos musculares
	Poco común	artralgia mialgia	
	Rara		rabdomiólisis
Investigaciones	Poco común	aumento de peso	

¹ Acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

² Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen que contiene dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

Nuevas interacciones

Ya que *DOVATO* contiene dolutegravir y lamivudina, cualquier interacción que haya sido identificada individualmente con estos agentes, puede ocurrir con *DOVATO*. Debido a las diferentes vías metabólicas y de eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de Dolutegravir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas citocromo P450, de la uridinadifosfato glucuronil transferasa (UGT) de los transportadores glicoproteína-P (Pgp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, del transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP)2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil (IC₅₀ > 50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vivo, dolutegravir no tuvo un

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



efecto sobre el midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes de disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al **transportador renal OCT2** ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Considerando la exposición in vivo de dolutegravir, éste tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir incrementa las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 o MATE1 (**por ejemplo**, dofetilida, pilsicainida, fampridine [**también conocida como dalfampridina**] o metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT, tenofovir y paraaminohipurato, y por lo tanto tiene una baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de los transportadores OAT.

Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP y Pgp, OCT3, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tiene un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estos transportadores a la dosis terapéutica (300 mg)/exposición.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico. La

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración conjunta de dolutegravir y otros fármacos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido humano transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan exclusivamente a estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, la hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina y tipranavir/ritonavir, cada uno, redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y requieren un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Cuando se requiera un ajuste de la dosis debido a las interacciones farmacológicas, está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY). Se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. Lamivudina no se metaboliza significativamente por medio de las enzimas CYP. Aunque lamivudina es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Sin embargo, ha sido demostrado que trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de medicamentos) incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el incremento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de la dosis, ya que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la recaptación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

En las Tablas 1 y 2 se presentan interacciones farmacológicas seleccionadas. Las recomendaciones se basan, ya sea en los estudios de interacción farmacológica, o en las interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que DOVATO se administre concomitantemente con otros agentes antivirales contra el VIH-1; se proporciona información de referencia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fija,
		se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar o inferior al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con nevirapina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidor de la proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman tipranavir/ritonavir. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49%	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero con base en datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios en Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis
	FPV ↔ RTV ↔	en pacientes que no han sido previamente tratados con INI.
Inhibidor de la proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque nelfinavir es un inhibidor de CYP3A4, basado en datos de otros inhibidores, no se espera un incremento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _τ ↑ 19%	Tenofovir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros Agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada
		debido a la posible toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La administración de carbamazepina disminuye la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman carbamazepina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		información de prescripción del producto TIVICAY.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La administración concomitante con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la de carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman estos inductores metabólicos. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>),
		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La administración concomitante de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir QD:	La coadministración de dolutegravir incrementó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y se suspende la administración conjunta

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Metformina AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir BID: Metformina AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	de <i>DOVATO</i> con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman rifampicina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i>. En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i>.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% C_τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% C_τ ↓ 7%	Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y de norelgestromina a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de la metadona a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administra conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no alteró la concentración plasmática del daclatasvir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada, C_τ=concentración al final del intervalo de la dosis, C₂₄ = concentración plasmática después de 24 horas.



		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Tabla 2 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/ sulfametoxazol (Co- trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/dosis única de 300 mg)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de lamivudina (<i>ver Posología y Administración</i>). Lamivudina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de trimetoprim o de sulfametoxazol. El efecto de la administración conjunta de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usado para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y la toxoplasmosis, no ha sido estudiado. <i>DOVATO</i> no se recomienda para sujetos con CrCl de < 30mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos medicamentos se usan simultáneamente. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen de transcriptasa reversa viral (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		estos medicamentos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o en combinaciones de dosis fijas que contengan emtricitabina.
Otros Agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = Disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada

Nueva dosificación/grupo etario

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

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

DOVATO puede tomarse con o sin alimentos.

DOVATO es una tableta de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY) cuando se requiere un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas.

No se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. En este caso, el médico debe consultar la información del producto TIVICAY.

Adultos y Adolescentes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de DOVATO en adultos y adolescentes que pesen por lo menos 40 kg es de una tableta una vez al día

Niños

Actualmente, DOVATO no está recomendado para el tratamiento **de niños menores de 12 años de edad** ya que no se puede realizar el ajuste de dosis necesario. Por el momento, no existen datos clínicos disponibles para esta combinación. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada producto individual: dolutegravir y lamivudina.

Adultos mayores

Existen datos limitados disponibles con respecto al uso de dolutegravir y lamivudina en los pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes adultos mayores, debe tomarse en cuenta la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática y renal, anomalías hematológicas y el uso de productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

Insuficiencia renal

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de lamivudina debido a una menor depuración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con una depuración de creatinina inferior a **30 mL/min**.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No existen datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones “indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales.” para DOVATO® cuya composición es 300 mg de Lamivudina+50 mg de Dolutegravir tableta recubierta, para lo cual presenta el estudio ING112578, fase I/II multicéntrico, de etiqueta abierta, de la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de GSK1349572 (Dolutegravir), un nuevo inhibidor de la integrasa, en

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



regímenes combinados en lactantes, niños y adolescentes infectados con VIH-1. Incluyó 8 cohortes de pacientes de diferentes grupos etarios. Para esta solicitud presenta los resultados de la cohorte I que solamente incluyó niños de ≥ 12 años a < 18 años. En la fase I se evaluó la farmacocinética para selección de dosis en el tratamiento crónico, en la cual la dosis de dolutegravir mostró una variabilidad moderada (coeficiente de variación del 40-60%). La fase II evaluó la eficacia y seguridad, en la cohorte I iniciaron el estudio 23 pacientes y finalizaron 10 pacientes, por razones no ligadas a eventos adversos. El desenlace primario de porcentaje de participantes con eventos adversos $\geq$ a grado 3 fue de 4.3% y 8.7% a las semanas 24 y 48 respectivamente. El porcentaje de pacientes con eventos adversos $\geq$ a grado 3 relacionados con el medicamento fue del 0% tanto en la semana 24 como la 48. No se presentaron casos de discontinuación de tratamiento ni de muertes. Con respecto a la eficacia se observó una respuesta viral sostenida del 74% para cargas virales < 400 c/mL y 61% para cargas virales < 50 c/mL, el 26% (6 pacientes) tuvo una falla virológica con copias > 400 c/mL en la semana 48; datos que fueron comprados indirectamente con los resultados del estudio IMPAACT P106, de diseño similar en el cual se evaluó la farmacocinética, seguridad y eficacia de Raltegravir en pacientes pediátricos.

La Sala considera que dada la escasa casuística y el alto número de abandono de pacientes en la cohorte 1, no es posible realizar un análisis del balance beneficio riesgo para el grupo etario entre 12 y 18 años. Por tanto, requiere estudios adicionales con casuística y metodología comparativa que permitan aclarar las dudas sobre eficacia y seguridad.

3.4.1.2. LYNPARZA® 150 MG

Expediente : 20124752
Radicado : 20211188379 / 20221158626
Fecha : 28/07/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de ovario

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

Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 her2-negativo con ECOG0-1 que hayan sido tratadas previamente con Antraciclina y Taxano.

Cáncer de próstata

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005569 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.1.3. 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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto código Doc ID-003944969 Versión 5.0 allegado mediante radicado No. 20221158626

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para Prescribir Clave IPP3-2022 allegado mediante radicado No. 20221158626

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

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

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

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

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis.

Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones o advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCaM que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de $<$ de 6 meses a $>$ de 4 años.

Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCaM) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea.

Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

* El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico reducido;
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia;;
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido;;
: Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso
Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y $< 1,5\%$ en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina.

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta al Auto No. 2022005569 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no allega evidencia clínica adicional al estudio POLO para soportar la nueva indicación “...tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino” para LYNPARZA® cuyo principio activo es Olaparib. En la respuesta el interesado explica que se trata de una necesidad médica insatisfecha e insiste en la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la sobrevida libre de progresión con base en los resultados del estudio POLO. El interesado argumenta que los pacientes del grupo placebo recibieron terapia subsecuente luego de la progresión de la enfermedad y esto explicaría finalmente que los dos grupos tuvieran una sobrevida similar alrededor de 19 meses. La Sala encuentra que persiste incertidumbre sobre el real beneficio del producto de la referencia en la indicación solicitada y es necesaria información clínica adicional que la despeje, por lo anterior la Sala recomienda negar la solicitud de la nueva indicación.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.1.3. NASACORT® A.Q.

Expediente : 53475
Radicado : 20221160025
Fecha : 29/07/2022
Interesado : Opella Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis contiene 55 mcg Acetonido de Triamcinolona

Forma farmacéutica: Suspensiones para nebulizadores o inhaladores

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis y tratamiento sintomático de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de dos (2) años

Contraindicaciones: (Del Registro)

El aerosol nasal acuoso Nasacort® AG, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación.

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

- Modificación de indicaciones
- Condición de Venta
- Inserto e información para prescribir versión CCDSv8.1_LRC-21Oct 2021 revisión I ocal 08/04/2022 allegado mediante radicado 20221160025

Nuevas indicaciones

Tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de dos (2) años.

Nueva condición de venta

Venta Libre

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la indicación “tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de dos (2) años” y condición de venta libre para el producto NASACORT® A.Q. cuyo principio activo es Acetonido de Triamcinolona, soporta la solicitud con el argumento de la eficacia del medicamento, su trayectoria de uso y la condición de venta libre en otros países. Sin embargo, la Sala considera que la indicación requiere diagnóstico y seguimiento médico, especialmente en niños en quienes puede disminuir la velocidad de crecimiento entre otros efectos adversos. Adicionalmente, es un medicamento para uso crónico. Por tanto, el medicamento de la referencia en la indicación solicitada no cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 1º de la Resolución 0886 de 2004 “Por la cual se adoptan los criterios para la clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre”. En consecuencia, la Sala recomienda que se mantenga la condición de venta bajo prescripción médica para el medicamento de la referencia en la indicación solicitada.

3.4.1.4. MARTESIA® 25 MG

Expediente : 20015000
Radicado : 20221170148
Fecha : 2/08/2022
Interesado : Megalabs Colombia S.A.S.

Composición:
Cada Capsula contiene 25 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.

Tratamiento de dolor neuropático central en adultos.

Manejo de síndrome de fibromialgia.

Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto e información para prescribir versión PRO SCM 40878-20/07/2022
-

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica
- Neuralgia posherpética
- Fibromialgia
- Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal

MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) #				Régimen de dosis
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30–60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15–30	25–50	75	100–150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25–50	50–75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25–50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50–75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al medico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados. Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- **Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica**
- **Neuralgia posherpética**
- **Fibromialgia**

- **Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal**

MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) #				Régimen de dosis
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30-60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15-30	25-50	75	100-150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25-50	50-75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25-50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50-75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con

compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al médico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados.

Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

La Sala considera que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

3.4.1.5. MARTESIA® 75 MG

Expediente : 20015001
Radicado : 20221170150
Fecha : 2/08/2022
Interesado : Megalabs Colombia S.A.S.

Composición:
Cada Capsula contiene 75 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.

Tratamiento de dolor neuropático central en adultos.

Manejo de síndrome de fibromialgia.

Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto e información para prescribir versión PRO SCM 40878-20/07/2022

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica
 - Neuralgia posherpética
 - Fibromialgia
 - Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal
- MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/día pueden se puede aumentar a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) *	Régimen de dosis
---	---	------------------

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30-60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15-30	25-50	75	100-150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25-50	50-75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25-50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50-75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al médico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- **Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica**
- **Neuralgia postherpética**
- **Fibromialgia**
- **Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal**

MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peor toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) #				Régimen de dosis
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30-60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15-30	25-50	75	100-150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25-50	50-75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25-50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50-75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con

compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al médico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados.

Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

La Sala considera que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS” - Código: ASS-RSA-GU044.**

3.4.1.6. MARTESIA® 150 MG

Expediente : 20015002
Radicado : 20221170152
Fecha : 2/08/2022
Interesado : Megalabs Colombia S.A.S.

Composición:
Cada Capsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.

Tratamiento de dolor neuropático central en adultos.

Manejo de síndrome de fibromialgia.

Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto e información para prescribir versión PRO SCM 40878-20/07/2022

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Neuralgia posherpética
- Fibromialgia
- Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal

MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) *				Régimen de dosis
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30–60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15–30	25–50	75	100–150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25–50	50–75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25–50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50–75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al médico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados. Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente "exento de sodio".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- **Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica**
- **Neuralgia posherpética**
- **Fibromialgia**
- **Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal**

MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peor toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) #				Régimen de dosis
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30–60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15–30	25–50	75	100–150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25–50	50–75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25–50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50–75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con

compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al medico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su medico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados.

Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 Cl 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

La Sala considera que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

3.4.1.7. MARTESIA® 300 MG

Expediente : 20015005
Radicado : 20221170156
Fecha : 2/08/2022
Interesado : Megalabs Colombia S.A.S.

Composición:
Cada Capsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.

Tratamiento de dolor neuropático central en adultos.

Manejo de síndrome de fibromialgia.

Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto e información para prescribir versión PRO SCM 40878-20/07/2022

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica
- Neuralgia posherpética
- Fibromialgia
- Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal

MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) #				Régimen de dosis
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30–60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15–30	25–50	75	100–150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25–50	50–75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25–50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50–75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al médico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados. Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones

MARTESIA está indicado en adultos en:

- **Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica**
- **Neuralgia posherpética**
- **Fibromialgia**
- **Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MARTESIA también se utiliza como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 12 años.

Nueva dosificación / grupo etario

Cómo tomar Martesia

Siga exactamente las instrucciones de administración de Martesia indicadas por su médico. Ingiera las cápsulas enteras, con agua.

Adultos (17 años y mayores)

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica: La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). Comenzando con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Neuralgia postherpética:

La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 mg a 300 mg). La dosis de inicio es de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día luego de una semana. Si el paciente no experimenta mejoría luego de 2 a 4 semanas, y son capaces de tolerar a la pregabalina, puede aumentarse a 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día.

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:

La dosis de inicio recomendada es de 150 mg/día administrados en dos o tres tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis, aproximadamente de forma semanal. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 300 mg a 450 mg/día comenzando con 75 mg dos veces al día (150 mg). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana según la tolerancia. Si no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden ser aumentados a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Dosis de 600 mg/día no han mostrado beneficio significativo y son peores toleradas.

Dolor neuropático asociado a lesión de médula espinal:

El rango de dosis recomendado de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de una semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Martesia pueden ser tratados con hasta 300 mg dos veces al día.

Uso pediátrico:

Martesia cápsulas puede administrarse a niños a partir de los 12 años.

Tratamiento complementario para las convulsiones de inicio parcial: En pacientes pediátricos, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse, aproximadamente semanalmente.

Pacientes con peso de 30 kg o mas:

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 10 mg/kg/día. La dosis no debe exceder los 600 mg/día.

Pacientes con peso de menos de 30 Kg:

La dosis inicial recomendada es de 3.5 mg/kg/día (dividido en dos o tres tomas). La dosis máxima recomendada administrada en dos o tres veces al día es de 14 mg/kg/día.

En caso de que la dosis calculada no coincida con los mg de las cápsulas de Martesia, se deberá optar por otra presentación de pregabalina que permita mejor dosificación.

Uso en poblaciones especiales:

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

pregabalina se elimina principalmente por excreción renal y por lo tanto, se deberá ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina sérica según el siguiente esquema:

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal en adultos

Aclaramiento de Creatinina (CLcr) (mL/min)	Dosis diaria total de Pregabalina (mg/día) #	Régimen de dosis
---	---	------------------

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mayor o igual a 60	150	300	450	600	Dividida en dos o tres veces al día
30-60	75	150	225	300	Dividida en dos o tres veces al día
15-30	25-50	75	100-150	150	Dosis única o dividida en dos veces al día
Menos de 15	25	25-50	50-75	75	Única dosis diaria
Dosis suplementarias luego de Hemodiálisis (mg) (dosis adicional única) †					
Pacientes con régimen de dosis de 25 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes con régimen de dosis de 25-50 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 50 mg o 75mg					
Pacientes con régimen de dosis de 50-75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria 75 mg o 100 mg					
Pacientes con régimen de dosis de 75 mg una dosis diaria: Tome una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

La dosis diaria total (mg / día) debe dividirse según lo indicado por el régimen de dosis para proporcionar mg / dosis.

† La dosis suplementaria es una sola dosis adicional.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales, a menos que su función renal esté comprometida.

Nuevas precauciones y advertencias

No tome Martesia si

Es alérgico (hipersensible) a la pregabalina o a otro de los componentes de este medicamento.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

Tenga precaución

Se ha reportado angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con pregabalina. Los síntomas incluyeron hinchazón de cara, boca (labio, encía, lengua) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con

compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Si esto ocurre debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y buscar atención médica.

Debe comunicarle al médico si ha tenido un episodio previo de angioedema. Los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, enrojecimiento de la piel, disnea, erupción cutánea, urticaria y ampollas.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con pregabalina. Deje de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tomar pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves: reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis) y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea, ampollas, descamación de la piel y dolor); parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales. Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

La interrupción brusca o rápida puede provocar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, e insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea. Por lo tanto, pregabalina no debe suspenderse abruptamente, se debe retirar gradualmente durante un mínimo de una semana.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con pensamiento y comportamiento suicida. El tratamiento puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Debe estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Hay evidencia que asocia a la pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se recete Martesia con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deben monitorear para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y se debe considerar iniciar este medicamento con una dosis baja. Hay evidencia más limitada que asocia pregabalina con depresión respiratoria grave, sin depresores del SNC administrados conjuntamente con o sin insuficiencia respiratoria subyacente. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; los que usan depresores concomitantes del SNC; y las personas mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden ser necesarios ajustes en la dosis o en el régimen de dosificación.

Comuníquese con su médico si nota una dificultad nueva o mayor para respirar o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede estar asociado con la somnolencia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugirieran un deterioro de la función renal o hepática.

-El aumento de peso y el edema periférico en pacientes que toman pregabalina junto con un agente antidiabético (tiazolidinediona) fue mayor en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los dos fármacos solos. Para los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por este motivo se debe tener precaución al administrar estos agentes de forma conjunta.

-El tratamiento con pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia.

-El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado a pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, y no se limitó a los pacientes con edema.

-Pregabalina puede causar trastornos visuales (por ej. visión borrosa). Notifique a su médico si se producen cambios en la visión.

-El tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central, como opiáceos o benzodiacepinas, pueden potenciar efectos sobre el SNC, como somnolencia.

-El consumo de alcohol durante el tratamiento con pregabalina puede potenciar la somnolencia y la disminución de las habilidades motoras.

-Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o dependencia de drogas. Informe a su médico si usted necesita una dosis mayor de la que le ha prescrito. Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina.

-El uso de pregabalina puede generar dependencia física. Al interrumpir su tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada como pueden ser: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración excesiva y mareos.

-El tratamiento con pregabalina puede producir incremento del intervalo PR a nivel de Electrocardiograma por lo que es necesario el control médico.

-Se ha notificado descenso en las plaquetas con el uso de pregabalina por lo que debe consultar a su médico si presenta sangrado o un recuento bajo de plaquetas en la sangre.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-Si bien en algunos estudios se evidenció un aumento en la incidencia de tumores o mala evolución de tumores existentes, debido a la falta de información de incidencia y recurrencia de estos tumores en pacientes no tratados con pregabalina es difícil deducir si la incidencia observada en los estudios está o no afectada por el tratamiento con pregabalina.

-El tratamiento con pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Informe a su médico de forma inmediata si aparece dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares son acompañado de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con pregabalina si se diagnostica la miopatía (patología muscular) o niveles de creatina cinasa sospechosos o marcadamente elevados.

Información importante sobre algunos de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Rojo ácido 14 CI 14720 (Azorubina, carmoisina (E-122)), puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) esto es, esencialmente “exento de sodio”.

La Sala considera que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

3.4.1.8. THERACAPSODIUM IODIDE (131I)

Expediente : 19902059
Radicado : 20221178777
Fecha : 11/08/2022
Interesado : Selig de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 37.00 MBq de yoduro de sodio.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

La terapia de tiroides con radio yodo está indicada para: tratamiento de enfermedades graves, bocio multinodular toxico o nódulos autónomos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de carcinoma tiroides papilar y folicular, incluidas enfermedades metastáticas. La terapia con yoduro de sodio (^{131}I) puede ser combinada con intervenciones quirúrgicas y con medicamentos anti-tiroides

Contraindicaciones: (Del Registro)

Embarazo, para propósito de diagnóstico en niños menores de 10 años, pacientes con sospecha de motilidad gastrointestinal reducida, exploración de tiroides excepto en el segmento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

El ^{131}I por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y úlcera péptica. esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencias apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos.

Es probable que esté preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes.

La administración de dosis elevada de radioyodo puede suponer un riesgo ambiental importante, y concierne a la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado.

Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones.

El ^{131}I no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración en niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales no es adecuada, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia, o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con yoduro (^{131}I) de sodio para fines diagnósticos. sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor esperanza de vida de esos pacientes. debe compararse también el riesgo con los otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron mas de 3,700 MBQ DE ^{131}I . En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en paciente que recibieron dosis muy elevadas, por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26000 MBQ. Para evitar la sialadenitis que pueden complicar la administración de dosis elevadas de radioyodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contenga ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo y lactancia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las soluciones y las cápsulas de yoduro ^{131}I de sodio no deben ser administrada a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica. antes de utilizarlo, se verificará el embalaje, el Ph, la radioactividad y el espectro gamma. nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo. las soluciones de yoduro sódico (^{131}I) deben manipularse estrictamente bajo una vitrina de ventilación y el personal que maneje estas soluciones debe ser sometido a un control radiotóxicológico de orina.

La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc.

Hiponatremia

Precaución con uso en pacientes con insuficiencia renal.

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 07/2022 allegado mediante radicado 20221178777

Nuevas indicaciones

La terapia de tiroides con radioyodo está indicada en adultos y niños para:

-Hipertiroidismo: tratamiento de la enfermedad de Graves, bociomultinodular tóxico o nódulos autónomos.

-Tratamiento del carcinoma de tiroides papilar y folicular, incluidas enfermedades metastáticas.

La terapia con yoduro de sodio (I-^{131}) puede ser combinada con intervenciones quirúrgicas y con medicamentos antihiroides

Nueva dosificación/grupo etario

Vía de Administración: Oral

Este medicamento debe ser administrado únicamente por profesionales de salud autorizados en entornos clínicos designados.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

La actividad administrada es un asunto de juicio clínico. El efecto terapéutico solo se logra después de varias semanas. La actividad de la cápsula debe determinarse antes de su uso.

Adultos

Para el tratamiento del hipertiroidismo

En caso de fallo o imposibilidad de seguir el tratamiento médico, se puede administrar yoduro radiactivo para tratar el hipertiroidismo.

Los pacientes deben volverse eutiroideos médicamente siempre que sea posible antes de administrar tratamiento con yodo radioactivo para el hipertiroidismo.

La actividad a ser administrada depende del diagnóstico, del tamaño de la glándula, de la captación tiroidea y del aclaramiento de yodo. Esta usualmente en el intervalo de 200-800 MBq para un paciente de peso promedio (70 kg), pero puede ser necesario repetir el tratamiento hasta una dosis acumulada de 5000 MBq. El retratamiento después de 6 a 12 meses está indicado para el hipertiroidismo persistente.

La actividad a administrar puede definirse mediante protocolos de dosis fija o puede calcularse de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{Dosis objetivo (Gy)} \times \text{Volumen objetivo (ml)} \times K}{\text{Máx. absorción I-131(\%)} \times T_{1/2} \text{ efectiva (días)}}$$

Bajo las siguientes condiciones:

-Dosis objetivo: es la dosis objetivo absorbida en toda la glándula tiroides o en un adenoma.

-Volumen objetivo: es el volumen de toda la glándula tiroides (enfermedad de Graves, autonomía multifocal o diseminada).

Máx. absorción I-131(%): es la máx. absorción de I-131 en la glándula tiroides o nódulos en % de la actividad administrada según lo establecido en una dosis de prueba.

T_{1/2} efectiva: es la vida media efectiva del I-131 en la glándula tiroides expresada en días.

K: es 24.67

Se pueden utilizar como objetivo las siguientes dosis en órganos diana:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Autonomía unifocal	300 –400 Gy en órgano diana
Multifocales y diseminados	150 –200 Gy órgano diana
Enfermedad de Graves	200 Gy en órgano diana

En el caso de la enfermedad de Graves, autonomía multifocal o diseminada, las dosis en órganos diana mencionadas anteriormente están relacionadas con el volumen total de la masa de la glándula tiroides, sin embargo, en el caso de autonomía unifocal, la dosis en órganos diana solo está relacionada con el volumen del adenoma. Para conocer las dosis recomendadas en los órganos diana.

Se pueden utilizar otros procedimientos dosimétricos, incluyendo test de captación tiroidea con pertecnato (^{99m}Tc) de sodio, para determinar la dosis en órgano diana (Gy) apropiada.

Para ablación de la tiroides y tratamiento de metástasis: Las actividades administradas después de la tiroidectomía total o subtotal para ablar el tejido restante de la tiroides están en el rango de 1850-3700 MBq. Depende del tamaño remanente y de la absorción de radioyodo: En el tratamiento subsiguiente de metástasis, la actividad administrada está en el intervalo de 3700-11100 MBq.

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. El uso terapéutico de yoduro de sodio (^{131}I) en pacientes con insuficiencia renal significativa requiere especial atención.

Población pediátrica:

El uso de yoduro de sodio (^{131}I) en niños y adolescentes debe considerarse cuidadosamente en base a la necesidad clínica y valorando la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes.

En algunos casos la actividad a administrar a niños y adolescentes debe ser determinada tras realizar una dosimetría individual.

En niños y adolescentes, el tratamiento de anomalías benignas de tiroides con iodo radiactivo es posible en casos justificados, en particular en caso de recaída después del uso de medicamentos antitiroideos o en caso de reacciones adversas graves a medicamentos antitiroideos.

Forma de administración:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Theracap es para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío y tragadas enteras con suficiente líquido para garantizar el paso libre al estómago y a la parte superior del intestino delgado.

En caso de administración en niños, especialmente en los más pequeños, se debe asegurar que las cápsulas se puedan tragar enteras sin masticar. Se recomienda administrar las cápsulas mezcladas con comida en forma de puré.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

Pacientes con disfagia, constricción esofágica, estenosis esofágica, divertículo esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y úlcera péptica.

Pacientes con sospecha de motilidad gastrointestinal reducida.”

Nuevas precauciones o advertencias

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Existen pocos indicios del aumento de la incidencia de cáncer, leucemia o mutaciones en pacientes tras el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas con yodo radiactivo, a pesar de su amplia utilización. En el tratamiento de enfermedades tiroideas malignas se ha descrito, en un estudio en pacientes que recibieron más de 3.700 MBq de yoduro (¹³¹I), un incremento de la incidencia de cáncer de vejiga. Otro estudio describió un pequeño aumento de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy altas. Por tanto, no se recomiendan dosis total acumuladas superiores a 26.000 MBq.

Función gonadal en hombres

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se podría considerar el uso del banco de semen para compensar un potencial daño reversible de la función gonadal en hombres debido a las altas dosis terapéuticas de yodo radiactivo, en los casos de pacientes con enfermedad extensa.

Pacientes con insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación y puede ser necesario un ajuste de la posología.

Población pediátrica

Se requiere una consideración cuidadosa de la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos. Cuando se trata a niños y adultos jóvenes, se ha de tener en cuenta la mayor sensibilidad de los tejidos infantiles y su mayor esperanza de vida. Así mismo, se deben sopesar los riesgos frente a los de otros posibles tratamientos

El tratamiento de enfermedades benignas tiroideas con yodo radiactivo en niños y adolescentes puede realizarse solamente en casos justificados, especialmente en recaídas después de utilizar medicamentos antitiroideos o en caso de reacciones adversas graves a medicamentos antitiroideos. No hay evidencia de un incremento de la incidencia de cáncer, leucemia o mutaciones en humanos con respecto a pacientes tratados por enfermedad tiroidea benigna con yodo radiactivo, a pesar de su uso extensivo.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia para la tiroides como niños o adolescentes deberán ser re-examinados una vez al año.

Preparación del paciente

Se debe recomendar a los pacientes que incrementen la ingesta de líquidos y que orinen frecuentemente para reducir la radiación de la vejiga, especialmente si se administran actividades elevadas como por ejemplo para el tratamiento de carcinoma de tiroides. Los pacientes con problemas de vaciamiento vesical deben sondarse después de la administración de dosis altas de yodo radiactivo.

Para reducir la exposición a la radiación del colon, puede ser necesario el uso de laxantes suaves (excepto aquellos cuyo objetivo es ablandar las heces y no estimulan el intestino) en pacientes con menos de un movimiento intestinal al día.

Para evitar la sialoadenitis que puede aparecer como complicación tras la administración de dosis altas de yodo radiactivo se debe aconsejar a los pacientes el consumo de caramelos o bebidas que contengan ácido cítrico (zumo de limón, vitamina C), lo que estimulará la secreción salival antes del tratamiento. Pueden utilizarse otras medidas de protección farmacológica adicionales.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de la administración de yodo, se debe estudiar el exceso de yodo procedente de los alimentos o de tratamientos farmacológicos. Se recomienda una dieta pobre en yodo antes del tratamiento para potenciar la captación en el tejido tiroideo funcional.

Debe interrumpirse el tratamiento de sustitución tiroidea antes de la administración de yodo radiactivo para carcinoma tiroideo y así garantizar una captación adecuada. Se recomienda suspender el tratamiento con triiodotironina por un período de 14 días y el tratamiento con tiroxina durante 6 semanas, que se deben reiniciar 2 días después del tratamiento con yodo radiactivo.

Debe interrumpirse la administración de carbimazol y propiltiouracilo 1 semana antes del tratamiento del hipertiroidismo y deben reiniciarse varios días después.

Hiponatremia

Se han notificado manifestaciones graves de hiponatremia después del tratamiento con yoduro de sodio (^{131}I) en pacientes de edad avanzada que se han sometido a tiroidectomía total. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, sexo femenino, uso de diuréticos tiazídicos e hiponatremia al inicio de la terapia con yoduro de sodio (^{131}I). Para estos pacientes, se considerarán mediciones periódicas de electrolitos séricos.

El tratamiento con yodo radiactivo de la enfermedad de Graves debe realizarse bajo tratamiento concomitante con corticosteroides, particularmente cuando existe oftalmopatía endocrina.

En pacientes con sospecha de enfermedad gastrointestinal, se debe tener mucho cuidado al administrar cápsulas de yoduro de sodio (^{131}I).

Se recomienda el uso concomitante de antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones.

Después del procedimiento

Se debe restringir el contacto cercano con bebés y mujeres embarazadas durante al menos una semana después de las dosis terapéuticas.

En caso de vómitos, se debe considerar el riesgo de contaminación.

Los pacientes que reciben terapia de la tiroides deben ser reexaminados a intervalos apropiados.

Advertencias específicas:

Este medicamento contiene 50 mg de sodio por cápsula, equivalente al 2,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias de las reacciones adversas informadas se derivaron de la literatura médica. El perfil de seguridad del yoduro de sodio (131I) difiere ampliamente según las dosis administradas, mientras que las dosis administradas dependen del tipo de tratamiento (es decir, tratamiento de enfermedades benignas o malignas). Además, el perfil de seguridad depende de las dosis acumulativas administradas y de los intervalos de dosificación que se utilicen. Por lo tanto, las reacciones adversas notificadas se agruparon según su aparición en el tratamiento de enfermedades benignas o malignas.

Las reacciones adversas que ocurren con frecuencia son: hipotiroidismo, hipertiroidismo transitorio, trastornos de las glándulas salivales y lagrimales y efectos locales de la radiación. En el tratamiento del cáncer, además, pueden ocurrir con frecuencia reacciones adversas gastrointestinales y supresión de la médula ósea.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes tablas incluyen reacciones adversas notificadas, ordenadas por clase de órgano o Sistema (COS). Los síntomas que son secundarios a un síndrome de grupo (por ejemplo, síndrome sicca) son incluidos en paréntesis después del síntoma respectivo.

Las frecuencias de efectos indeseables se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente ($>1/10$), Frecuente ($>1/100$ a $<1/10$)

poco frecuente ($>1/1.000$ a $<1/100$) raro ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)

muy raro ($<1/10.000$)

No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas tras el tratamiento de enfermedades benignas:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Órgano o Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilactoides.	No conocida
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo permanente, hipotiroidismo	Muy frecuente
	Hipertiroidismo transitorio	Frecuente
	Crisis tirotóxica, tiroiditis, hipoparatiroidismo (disminución del calcio en sangre, tetania)	No conocida
Trastornos oculares	Oftalmopatía endocrina	
	(en la enfermedad de Graves)	Muy frecuente
	Síndrome Sicca	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Parálisis de cuerdas vocales	Muy raro
Desórdenes gastrointestinales	sialoadenitis	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné inducido por yoduro	No conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Hipotiroidismo congénito	No conocida
Desórdenes generales y afecciones en el lugar de administración	Hinchazón local	No conocida

Reacciones adversas tras el tratamiento de enfermedades malignas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Órgano o Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia	Poco frecuente
	Cánceres sólidos, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eritrocitopenia, insuficiencia de la médula ósea	Muy frecuente
	Leucopenia, trombocitopenia	Frecuente
	Anemia aplásica, supresión permanente o grave de la médula ósea	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad incluyendo reacción anafilactoide	No conocida
Desordenes endocrinos	Crisis tirotóxica, hipertiroidismo transitorio	Raro
	Tiroiditis (leucocitosis transitoria), hipoparatiroidismo (disminución del calcio en sangre, tetania), hipotiroidismo, hiperparatiroidismo	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	parosmia, anosmia	Muy frecuente
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	Síndrome Sicca (conjuntivitis, ojos secos, sequedad nasal)	Muy frecuente
	Obstrucción del conducto nasolagrimal (aumento del lagrimeo)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Constricción de garganta*, fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, trastorno obstructivo de las vías respiratorias, neumonía, traqueítis, disfunción de las cuerdas vocales (parálisis de las cuerdas vocales, disfonía, ronquera), dolor orofaríngeo, estridor	No conocida
Trastornos Gastrointestinales	Sialadenitis (boca seca, dolor de las glándulas salivales, agrandamiento de las glándulas salivales, caries dental, pérdida de dientes), síndrome de enfermedad por radiación, náuseas, ageusia, anosmia, disgeusia, disminución	Muy frecuente

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	del apetito	
	Vómito	Frecuente
	Gastritis, disfagia	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	No conocida**
Trastornos renales y urinarios	Cistitis por radiación	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica, trastorno menstrual	Muy frecuente
	Azoospermia, oligospermia, disminución de la fertilidad masculina	No conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Hipotiroidismo congénito	Hipotiroidismo congénito
Desórdenes generales y afecciones en el lugar de administración	Enfermedad similar a la gripe, dolor de cabeza, fatiga, dolor de cuello Hinchazón local	Muy frecuente

*Especialmente en estenosis traqueal existente

**Este efecto puede verse con otros productos similares, pero no se ha observado con Theracap (I-131)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Consejos generales

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede resultar en una mayor incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos es necesario asegurarse de que los riesgos de la radiación sean menores que los de la propia enfermedad.

Para uso terapéutico, la dosis de radiación a órganos específicos, que pueden no ser el órgano objetivo de la terapia, puede verse influenciada significativamente por cambios fisiopatológicos inducidos por el proceso de la enfermedad. Como parte de la evaluación de riesgo-beneficio, se recomienda calcular la dosis efectiva y las dosis probables de radiación a los órganos diana individuales antes de la administración. Luego, la actividad podría ajustarse de acuerdo con la masa tiroidea, la vida media biológica y el factor de "reciclaje"

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que tiene en cuenta el estado fisiológico del paciente (incluida la depleción de yodo) y la fisiología subyacente.

Trastornos de las glándulas tiroides y paratiroides

Puede ocurrir hipotiroidismo, dependiendo de la dosis, como resultado tardío del tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo.

En el tratamiento de enfermedades malignas, el hipotiroidismo a menudo se informa como una reacción adversa; sin embargo, el tratamiento de enfermedades malignas con yodo radiactivo generalmente sigue a la tiroidectomía.

La destrucción de los folículos tiroideos causada por la exposición a la radiación del yoduro de sodio (^{131}I) puede provocar la exacerbación de un hipertiroidismo ya existente dentro de 2 a 10 días o puede causar una crisis tirotóxica. Ocasionalmente, puede aparecer un hipertiroidismo inmunológico después de la normalización inicial (el período de latencia es de 2 a 10 meses). Después de 1 a 3 días de administración de dosis altas de yodo radiactivo, el paciente puede experimentar tiroiditis y traqueítis inflamatorias transitorias, con posibilidad de constricción traqueal grave, especialmente cuando existe estenosis traqueal.

En casos raros, se puede observar un hipertiroidismo temporal incluso después del tratamiento de un carcinoma de tiroides funcional.

Se han observado casos de hipoparatiroidismo transitorio tras la administración de yodo radiactivo que deben ser controlados adecuadamente y tratados con terapia sustitutiva.

Consecuencias tardías

El hipotiroidismo dependiente de la dosis puede ocurrir como resultado tardío del tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo. Este hipotiroidismo puede manifestarse semanas o años después del tratamiento, y se requiere un control de la función tiroidea y una terapia de reemplazo hormonal adecuada. El hipotiroidismo generalmente no aparece hasta 6 a 12 semanas después de la administración de yodo radioactivo.

Trastornos oculares

La oftalmopatía endocrina puede progresar o puede aparecer una nueva oftalmopatía después de la terapia con yodo radioactivo del hipertiroidismo o la enfermedad de Graves. El tratamiento con yodo radiactivo de la enfermedad de Graves debe asociarse con corticoides.

Efectos de la irradiación local

Se ha informado disfunción y parálisis de las cuerdas vocales después de la administración de yoduro de sodio (^{131}I); sin embargo, en algunos casos no se puede decidir si la disfunción de las cuerdas vocales fue causada por radiación o por tratamiento quirúrgico.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La captación elevada de yodo radiactivo por los tejidos puede estar asociada con dolor local, malestar y edema local, por ejemplo en caso de tratamiento con yodo radiactivo de la glándula tiroides remanente, puede producirse un dolor difuso e intenso en los tejidos blandos de la región de la cabeza y el cuello.

Se han observado neumonía inducida por radiación y fibrosis pulmonar en pacientes con metástasis pulmonares difusas de carcinoma diferenciado de tiroides, debido a la destrucción del tejido metastásico. Esto ocurre principalmente después de la terapia con dosis altas de yodo radiactivo.

En el tratamiento de carcinomas tiroideos metastásicos con afectación del sistema nervioso central (SNC), también se debe considerar la posibilidad de edema cerebral local y/o agravamiento del edema cerebral existente.

Desórdenes gastrointestinales

Los altos niveles de radiactividad también pueden provocar trastornos gastrointestinales, generalmente dentro de las primeras horas o días después de la administración. Para la prevención de trastornos gastrointestinales.

Trastornos de las glándulas salivales y lagrimales

Puede ocurrir sialoadenitis, con hinchazón y dolor en las glándulas salivales, pérdida parcial del gusto y sequedad de boca. La sialoadenitis suele ser reversible de forma espontánea o con tratamiento antiinflamatorio, pero ocasionalmente se han descrito casos de ageusia persistente dependiente de la dosis y sequedad de boca. La falta de saliva puede provocar infecciones, por ejemplo caries y esto puede resultar en la pérdida de dientes. Para la prevención de trastornos salivales.

El mal funcionamiento de las glándulas salivales y/o lagrimales con el síndrome sicca resultante también puede aparecer con un retraso de varios meses y hasta dos años después de la terapia con yodo radioactivo. Aunque el síndrome sicca es un efecto transitorio en la mayoría de los casos, el síntoma puede persistir durante años en algunos pacientes.

Depresión de la médula ósea

Como consecuencia tardía, puede desarrollarse una depresión reversible de la médula ósea, que se presenta con trombocitopenia o eritrocitopenia aisladas que pueden ser fatales. Es más probable que ocurra depresión de la médula ósea después de una sola administración de más de 5000 MBq, o después de la administración repetida en intervalos inferiores a 6 meses.

Neoplasias malignas secundarias

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de actividades más altas, generalmente las que se usan en el tratamiento de tumores malignos de la tiroides, se ha observado una mayor incidencia de leucemia. Existe evidencia de una mayor frecuencia de cánceres sólidos inducidos por la administración de actividades altas (por encima de 7,4 GBq).

Población pediátrica

El tipo de efectos indeseables esperados en niños es idéntico al de los adultos. En función de la mayor sensibilidad a la radiación de los tejidos del niño y la mayor esperanza de vida, la frecuencia y la gravedad pueden ser diferentes.”

Nuevas interacciones

Muchos tipos de fármacos interactúan con el yodo radiactivo. Existen varios mecanismos de interacción que pueden afectar a la unión de proteínas, a la farmacocinética o a los efectos dinámicos del yodo marcado. Como consecuencia, debe considerarse que la captación tiroidea puede verse reducida. Por tanto, debe realizarse un historial completo de los medicamentos y se debe interrumpir el tratamiento con determinados fármacos antes de la administración de yoduro de sodio (131I):

Por ejemplo, se debe interrumpir el tratamiento con los siguientes fármacos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sustancias activas	Periodo de espera antes de la administración de yodo de sodio (131I)
Agentes antitiroideos (por ejemplo, carbimazol, metimazol, propiluracilo), perclorato	1 semana antes de iniciar el tratamiento hasta varios días después.
Salicilatos, corticoesteroides, nitroprusiato de sodio, sulfobromoftalina de sodio, anticoagulantes, antihistaminicos, antiparasitarios, penicilinas, sulfonamidas, tolbutamida, thiopental	1 semana
Fenilbutazona	1-2 semanas.
Que contenga expectorantes de yodo y vitaminas	Aprox. 2 semanas.
Preparados de hormonas de la tiroides	Triyodotironina 2 semanas Tiroxina 6 semanas.
Benzodiazepinas, Litio	Aprox. 4 semanas
Amiodarona*	3 a 6 meses

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Que contenga preparados de yodo para uso tópico	1 a 9 meses
Medios de contraste que contienen yodo hidrosoluble	6 a 8 semanas
Medios de contraste liposolubles que contienen yodo	Hasta 6 meses

*Debido a la larga vida media de la amiodarona, la absorción de yodo en el tejido tiroideo puede disminuir durante varios meses.

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 07/2022 allegado mediante radicado 20221178777

Nuevas indicaciones

La terapia de tiroides con radioyodo está indicada en adultos y niños para:

-Hipertiroidismo: tratamiento de la enfermedad de Graves, bociomultinodular tóxico o nódulos autónomos.

-Tratamiento del carcinoma de tiroides papilar y folicular, incluidas enfermedades metastáticas.

La terapia con yoduro de sodio (I-131) puede ser combinada con intervenciones quirúrgicas y con medicamentos antihiroides

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación/grupo etario

Vía de Administración: Oral

Este medicamento debe ser administrado únicamente por profesionales de salud autorizados en entornos clínicos designados.

Posología

La actividad administrada es un asunto de juicio clínico. El efecto terapéutico solo se logra después de varias semanas. La actividad de la cápsula debe determinarse antes de su uso.

Adultos

Para el tratamiento del hipertiroidismo

En caso de fallo o imposibilidad de seguir el tratamiento médico, se puede administrar yoduro radiactivo para tratar el hipertiroidismo.

Los pacientes deben volverse eutiroides médicamente siempre que sea posible antes de administrar tratamiento con yodo radioactivo para el hipertiroidismo.

La actividad a ser administrada depende del diagnóstico, del tamaño de la glándula, de la captación tiroidea y del aclaramiento de yodo. Esta usualmente en el intervalo de 200-800 MBq para un paciente de peso promedio (70 kg), pero puede ser necesario repetir el tratamiento hasta una dosis acumulada de 5000 MBq. El retratamiento después de 6 a 12 meses está indicado para el hipertiroidismo persistente.

La actividad a administrar puede definirse mediante protocolos de dosis fija o puede calcularse de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{Dosis objetivo (Gy)} \times \text{Volumen objetivo (ml)} \times K}{\text{Máx. absorción I-131(\%)} \times T_{1/2} \text{ efectiva (días)}}$$

Bajo las siguientes condiciones:

-Dosis objetivo: es la dosis objetivo absorbida en toda la glándula tiroides o en un adenoma.

-Volumen objetivo: es el volumen de toda la glándula tiroides (enfermedad de Graves, autonomía multifocal o diseminada).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Máx. absorción I-131(%): es la máx. absorción de I-131 en la glándula tiroides o nódulos en % de la actividad administrada según lo establecido en una dosis de prueba.

T_{1/2} efectiva: es la vida media efectiva del I-131 en la glándula tiroides expresada en días.

K: es 24.67

Se pueden utilizar como objetivo las siguientes dosis en órganos diana:

Autonomía unifocal	300 –400 Gy en órgano diana
Multifocales y diseminados	150 –200 Gy órgano diana
Enfermedad de Graves	200 Gy en órgano diana

En el caso de la enfermedad de Graves, autonomía multifocal o diseminada, las dosis en órganos diana mencionadas anteriormente están relacionadas con el volumen total de la masa de la glándula tiroides, sin embargo, en el caso de autonomía unifocal, la dosis en órganos diana solo está relacionada con el volumen del adenoma. Para conocer las dosis

recomendadas en los órganos diana.

Se pueden utilizar otros procedimientos dosimétricos, incluyendo test de captación tiroidea con pertecnetato (99mTc) de sodio, para determinar la dosis en órgano diana (Gy) apropiada.

Para ablación de la tiroides y tratamiento de metástasis: Las actividades administradas después de la tiroidectomía total o subtotal para ablar el tejido restante de la tiroides están en el rango de 1850-3700 MBq. Depende del tamaño remanente y de la absorción de radioyodo: En el tratamiento subsiguiente de metástasis, la actividad administrada está en el intervalo de 3700-11100 MBq.

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. El uso terapéutico de yoduro de sodio (131I) en pacientes con insuficiencia renal significativa requiere especial atención.

Población pediátrica:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de yoduro de sodio (131I) en niños y adolescentes debe considerarse cuidadosamente en base a la necesidad clínica y valorando la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes.

En algunos casos la actividad a administrar a niños y adolescentes debe ser determinada tras realizar una dosimetría individual.

En niños y adolescentes, el tratamiento de anomalías benignas de tiroides con yodo radiactivo es posible en casos justificados, en particular en caso de recaída después del uso de medicamentos antitiroideos o en caso de reacciones adversas graves a medicamentos antitiroideos.

Forma de administración:

Theracap es para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío y tragadas enteras con suficiente líquido para garantizar el paso libre al estómago y a la parte superior del intestino delgado.

En caso de administración en niños, especialmente en los más pequeños, se debe asegurar que las cápsulas se puedan tragar enteras sin masticar. Se recomienda administrar las cápsulas mezcladas con comida en forma de puré.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

Pacientes con disfagia, constricción esofágica, estenosis esofágica, divertículo esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y úlcera péptica.

Pacientes con sospecha de motilidad gastrointestinal reducida.”

Nuevas precauciones o advertencias

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Existen pocos indicios del aumento de la incidencia de cáncer, leucemia o mutaciones en pacientes tras el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas con yodo radiactivo, a pesar de su amplia utilización. En el tratamiento de enfermedades tiroideas malignas se ha descrito, en un estudio en pacientes que recibieron más de 3.700 MBq de yoduro (^{131}I), un incremento de la incidencia de cáncer de vejiga. Otro estudio describió un pequeño aumento de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy altas. Por tanto, no se recomiendan dosis total acumuladas superiores a 26.000 MBq.

Función gonadal en hombres

Se podría considerar el uso del banco de semen para compensar un potencial daño reversible de la función gonadal en hombres debido a las altas dosis terapéuticas de yodo radiactivo, en los casos de pacientes con enfermedad extensa.

Pacientes con insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación y puede ser necesario un ajuste de la posología.

Población pediátrica

Se requiere una consideración cuidadosa de la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos. Cuando se trata a niños y adultos jóvenes, se ha de tener en cuenta la mayor sensibilidad de los tejidos infantiles y su mayor esperanza de vida. Así mismo, se deben sopesar los riesgos frente a los de otros posibles tratamientos

El tratamiento de enfermedades benignas tiroideas con yodo radiactivo en niños y adolescentes puede realizarse solamente en casos justificados, especialmente en recaídas después de utilizar medicamentos antitiroideos o en caso de reacciones adversas graves a medicamentos antitiroideos. No hay evidencia de un incremento de la incidencia de cáncer, leucemia o mutaciones en humanos con respecto a pacientes tratados por enfermedad tiroidea benigna con yodo radiactivo, a pesar de su uso extensivo.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia para la tiroides como niños o adolescentes deberán ser re-examinados una vez al año.

Preparación del paciente

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe recomendar a los pacientes que incrementen la ingesta de líquidos y que orinen frecuentemente para reducir la radiación de la vejiga, especialmente si se administran actividades elevadas como por ejemplo para el tratamiento de carcinoma de tiroides. Los pacientes con problemas de vaciamiento vesical deben sondarse después de la administración de dosis altas de yodo radiactivo.

Para reducir la exposición a la radiación del colon, puede ser necesario el uso de laxantes suaves (excepto aquellos cuyo objetivo es ablandar las heces y no estimulan el intestino) en pacientes con menos de un movimiento intestinal al día.

Para evitar la sialoadenitis que puede aparecer como complicación tras la administración de dosis altas de yodo radiactivo se debe aconsejar a los pacientes el consumo de caramelos o bebidas que contengan ácido cítrico (zumo de limón, vitamina C), lo que estimulará la secreción salival antes del tratamiento. Pueden utilizarse otras medidas de protección farmacológica adicionales.

Antes de la administración de yodo, se debe estudiar el exceso de yodo procedente de los alimentos o de tratamientos farmacológicos. Se recomienda una dieta pobre en yodo antes del tratamiento para potenciar la captación en el tejido tiroideo funcional.

Debe interrumpirse el tratamiento de sustitución tiroidea antes de la administración de yodo radiactivo para carcinoma tiroideo y así garantizar una captación adecuada. Se recomienda suspender el tratamiento con triiodotironina por un período de 14 días y el tratamiento con tiroxina durante 6 semanas, que se deben reiniciar 2 días después del tratamiento con yodo radiactivo.

Debe interrumpirse la administración de carbimazol y propiltiouracilo 1 semana antes del tratamiento del hipertiroidismo y deben reiniciarse varios días después.

Hiponatremia

Se han notificado manifestaciones graves de hiponatremia después del tratamiento con yoduro de sodio (¹³¹I) en pacientes de edad avanzada que se han sometido a tiroidectomía total. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, sexo femenino, uso de diuréticos tiazídicos e hiponatremia al inicio de la terapia con yoduro de sodio (¹³¹I). Para estos pacientes, se considerarán mediciones periódicas de electrolitos séricos.

El tratamiento con yodo radiactivo de la enfermedad de Graves debe realizarse bajo tratamiento concomitante con corticosteroides, particularmente cuando existe oftalmopatía endocrina.

En pacientes con sospecha de enfermedad gastrointestinal, se debe tener mucho cuidado al administrar cápsulas de yoduro de sodio (¹³¹I).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones.

Después del procedimiento

Se debe restringir el contacto cercano con bebés y mujeres embarazadas durante al menos una semana después de las dosis terapéuticas.

En caso de vómitos, se debe considerar el riesgo de contaminación.

Los pacientes que reciben terapia de la tiroides deben ser reexaminados a intervalos apropiados.

Advertencias específicas:

Este medicamento contiene 50 mg de sodio por cápsula, equivalente al 2,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias de las reacciones adversas informadas se derivaron de la literatura médica. El perfil de seguridad del yoduro de sodio (^{131}I) difiere ampliamente según las dosis administradas, mientras que las dosis administradas dependen del tipo de tratamiento (es decir, tratamiento de enfermedades benignas o malignas). Además, el perfil de seguridad depende de las dosis acumulativas administradas y de los intervalos de dosificación que se utilicen. Por lo tanto, las reacciones adversas notificadas se agruparon según su aparición en el tratamiento de enfermedades benignas o malignas.

Las reacciones adversas que ocurren con frecuencia son: hipotiroidismo, hipertiroidismo transitorio, trastornos de las glándulas salivales y lagrimales y efectos locales de la radiación. En el tratamiento del cáncer, además, pueden ocurrir con frecuencia reacciones adversas gastrointestinales y supresión de la médula ósea.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes tablas incluyen reacciones adversas notificadas, ordenadas por clase de órgano o Sistema (COS). Los síntomas que son secundarios a un síndrome de grupo (por ejemplo, síndrome sicca) son incluidos en paréntesis después del síntoma respectivo.

Las frecuencias de efectos indeseables se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente ($>1/10$), Frecuente ($>1/100$ a $<1/10$)

poco frecuente ($>1/1.000$ a $<1/100$) raro ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)

muy raro ($<1/10.000$)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas tras el tratamiento de enfermedades benignas:

Órgano o Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilactoides.	No conocida
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo permanente, hipotiroidismo	Muy frecuente
	Hipertiroidismo transitorio	Frecuente
	Crisis tirotóxica, tiroiditis, hipoparatiroidismo (disminución del calcio en sangre, tetania	No conocida
Trastornos oculares	Oftalmopatía endocrina	
	(en la enfermedad de Graves)	Muy frecuente
	Síndrome Sicca	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Parálisis de cuerdas vocales	Muy raro
Desórdenes gastrointestinales	sialoadenitis	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné inducido por yoduro	No conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Hipotiroidismo congénito	No conocida
Desórdenes generales y afecciones en el lugar de administración	Hinchazón local	No conocida

Reacciones adversas tras el tratamiento de enfermedades malignas



Órgano o Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia	Poco frecuente
	Cánceres sólidos, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eritrocitopenia, insuficiencia de la médula ósea	Muy frecuente
	Leucopenia, trombocitopenia	Frecuente
	Anemia aplásica, supresión permanente o grave de la médula ósea	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad incluyendo reacción anafilactoide	No conocida
Desordenes endocrinos	Crisis tirotóxica, hipertiroidismo transitorio	Raro
	Tiroiditis (leucocitosis transitoria), hipoparatiroidismo (disminución del calcio en sangre, tetania), hipotiroidismo, hiperparatiroidismo	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	parosmia, anosmia	Muy frecuente
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	Síndrome Sicca (conjuntivitis, ojos secos, sequedad nasal)	Muy frecuente
	Obstrucción del conducto nasolagrimal (aumento del lagrimeo)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Constricción de garganta*, fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, trastorno obstructivo de las vías respiratorias, neumonía, traqueítis, disfunción de las cuerdas vocales (parálisis de las cuerdas vocales, disfonía, ronquera), dolor orofaríngeo, estridor	No conocida
Trastornos Gastrointestinales	Sialadenitis (boca seca, dolor de las glándulas salivales, agrandamiento de las glándulas salivales, caries dental, pérdida de dientes), síndrome de enfermedad por radiación, náuseas, ageusia, anosmia, disgeusia, disminución	Muy frecuente

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





	del apetito	
	Vómito	Frecuente
	Gastritis, disfagia	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	No conocida**
Trastornos renales y urinarios	Cistitis por radiación	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica, trastorno menstrual	Muy frecuente
	Azoospermia, oligospermia, disminución de la fertilidad masculina	No conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Hipotiroidismo congénito	Hipotiroidismo congénito
Desórdenes generales y afecciones en el lugar de administración	Enfermedad similar a la gripe, dolor de cabeza, fatiga, dolor de cuello Hinchazón local	Muy frecuente

*Especialmente en estenosis traqueal existente

**Este efecto puede verse con otros productos similares, pero no se ha observado con Theracap (I-131)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Consejos generales

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede resultar en una mayor incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos es necesario asegurarse de que los riesgos de la radiación sean menores que los de la propia enfermedad.

Para uso terapéutico, la dosis de radiación a órganos específicos, que pueden no ser el órgano objetivo de la terapia, puede verse influenciada significativamente por cambios fisiopatológicos inducidos por el proceso de la enfermedad. Como parte de la evaluación de riesgo-beneficio, se recomienda calcular la dosis efectiva y las dosis probables de radiación a los órganos diana individuales antes de la administración. Luego, la actividad podría ajustarse de acuerdo con la masa tiroidea, la vida media

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



biológica y el factor de "reciclaje" que tiene en cuenta el estado fisiológico del paciente (incluida la depleción de yodo) y la fisiología subyacente.

Trastornos de las glándulas tiroides y paratiroides

Puede ocurrir hipotiroidismo, dependiendo de la dosis, como resultado tardío del tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo.

En el tratamiento de enfermedades malignas, el hipotiroidismo a menudo se informa como una reacción adversa; sin embargo, el tratamiento de enfermedades malignas con yodo radiactivo generalmente sigue a la tiroidectomía.

La destrucción de los folículos tiroideos causada por la exposición a la radiación del yoduro de sodio (¹³¹I) puede provocar la exacerbación de un hipertiroidismo ya existente dentro de 2 a 10 días o puede causar una crisis tirotóxica. Ocasionalmente, puede aparecer un hipertiroidismo inmunológico después de la normalización inicial (el período de latencia es de 2 a 10 meses). Después de 1 a 3 días de administración de dosis altas de yodo radioactivo, el paciente puede experimentar tiroiditis y traqueítis inflamatorias transitorias, con posibilidad de constricción traqueal grave, especialmente cuando existe estenosis traqueal.

En casos raros, se puede observar un hipertiroidismo temporal incluso después del tratamiento de un carcinoma de tiroides funcional.

Se han observado casos de hipoparatiroidismo transitorio tras la administración de yodo radioactivo que deben ser controlados adecuadamente y tratados con terapia sustitutiva.

Consecuencias tardías

El hipotiroidismo dependiente de la dosis puede ocurrir como resultado tardío del tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo. Este hipotiroidismo puede manifestarse semanas o años después del tratamiento, y se requiere un control de la función tiroidea y una terapia de reemplazo hormonal adecuada. El hipotiroidismo generalmente no aparece hasta 6 a 12 semanas después de la administración de yodo radioactivo.

Trastornos oculares

La oftalmopatía endocrina puede progresar o puede aparecer una nueva oftalmopatía después de la terapia con yodo radioactivo del hipertiroidismo o la enfermedad de Graves. El tratamiento con yodo radioactivo de la enfermedad de Graves debe asociarse con corticoides.

Efectos de la irradiación local

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha informado disfunción y parálisis de las cuerdas vocales después de la administración de yoduro de sodio (131I); sin embargo, en algunos casos no se puede decidir si la disfunción de las cuerdas vocales fue causada por radiación o por tratamiento quirúrgico.

La captación elevada de yodo radiactivo por los tejidos puede estar asociada con dolor local, malestar y edema local, por ejemplo en caso de tratamiento con yodo radiactivo de la glándula tiroides remanente, puede producirse un dolor difuso e intenso en los tejidos blandos de la región de la cabeza y el cuello.

Se han observado neumonía inducida por radiación y fibrosis pulmonar en pacientes con metástasis pulmonares difusas de carcinoma diferenciado de tiroides, debido a la destrucción del tejido metastásico. Esto ocurre principalmente después de la terapia con dosis altas de yodo radiactivo.

En el tratamiento de carcinomas tiroideos metastásicos con afectación del sistema nervioso central (SNC), también se debe considerar la posibilidad de edema cerebral local y/o agravamiento del edema cerebral existente.

Desórdenes gastrointestinales

Los altos niveles de radiactividad también pueden provocar trastornos gastrointestinales, generalmente dentro de las primeras horas o días después de la administración. Para la prevención de trastornos gastrointestinales.

Trastornos de las glándulas salivales y lagrimales

Puede ocurrir sialoadenitis, con hinchazón y dolor en las glándulas salivales, pérdida parcial del gusto y sequedad de boca. La sialoadenitis suele ser reversible de forma espontánea o con tratamiento antiinflamatorio, pero ocasionalmente se han descrito casos de ageusia persistente dependiente de la dosis y sequedad de boca. La falta de saliva puede provocar infecciones, por ejemplo caries y esto puede resultar en la pérdida de dientes. Para la prevención de trastornos salivales.

El mal funcionamiento de las glándulas salivales y/o lagrimales con el síndrome sicca resultante también puede aparecer con un retraso de varios meses y hasta dos años después de la terapia con yodo radioactivo. Aunque el síndrome sicca es un efecto transitorio en la mayoría de los casos, el síntoma puede persistir durante años en algunos pacientes.

Depresión de la médula ósea

Como consecuencia tardía, puede desarrollarse una depresión reversible de la médula ósea, que se presenta con trombocitopenia o eritrocitopenia aisladas que pueden ser fatales. Es más probable que ocurra depresión de la médula ósea después de una sola

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de más de 5000 MBq, o después de la administración repetida en intervalos inferiores a 6 meses.

Neoplasias malignas secundarias

Después de actividades más altas, generalmente las que se usan en el tratamiento de tumores malignos de la tiroides, se ha observado una mayor incidencia de leucemia. Existe evidencia de una mayor frecuencia de cánceres sólidos inducidos por la administración de actividades altas (por encima de 7,4 GBq).

Población pediátrica

El tipo de efectos indeseables esperados en niños es idéntico al de los adultos. En función de la mayor sensibilidad a la radiación de los tejidos del niño y la mayor esperanza de vida, la frecuencia y la gravedad pueden ser diferentes.”

Nuevas interacciones

Muchos tipos de fármacos interactúan con el yodo radiactivo. Existen varios mecanismos de interacción que pueden afectar a la unión de proteínas, a la farmacocinética o a los efectos dinámicos del yodo marcado. Como consecuencia, debe considerarse que la captación tiroidea puede verse reducida. Por tanto, debe realizarse un historial completo de los medicamentos y se debe interrumpir el tratamiento con determinados fármacos antes de la administración de yoduro de sodio (¹³¹I):

Por ejemplo, se debe interrumpir el tratamiento con los siguientes fármacos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sustancias activas	Periodo de espera antes de la administración de yodo de sodio (131I)
Agentes antitiroideos (por ejemplo, carbimazol, metimazol, propiluracilo), perclorato	1 semana antes de iniciar el tratamiento hasta varios días después.
Salicilatos, corticoesteroides, nitroprusiato de sodio, sulfobromoftalina de sodio, anticoagulantes, antihistaminicos, antiparasitarios, penicilinas, sulfonamidas, tolbutamida, thiopental	1 semana
Fenilbutazona	1-2 semanas.
Que contenga expectorantes de yodo y vitaminas	Aprox. 2 semanas.
Preparados de hormonas de la tiroides	Triyodotironina 2 semanas Tiroxina 6 semanas.
Benzodiazepinas, Litio	Aprox. 4 semanas
Amiodarona*	3 a 6 meses

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Que contenga preparados de yodo para uso tópico	1 a 9 meses
Medios de contraste que contienen yodo hidrosoluble	6 a 8 semanas
Medios de contraste liposolubles que contienen yodo	Hasta 6 meses

***Debido a la larga vida media de la amiodarona, la absorción de yodo en el tejido tiroideo puede disminuir durante varios meses.**

3.4.1.9. GALAFOLD® CAPSULA

Expediente : 20160039
Radicado : 20221183161
Fecha : 17/08/2022
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada capsula contiene 150 mg de Migalastat Clorhidrato

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa a) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento, signos iniciales de afectación renal, cardiaca o cerebral, pero con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada igual o superior a 30 ml/min/1,73 m².

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones: (Del Registro)

No tome Galafold si es alérgico Amigalastat o a alguno de los demás componentes de 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
- Inserto Versión 3,0; julio 2022 allegado mediante radicado 20221183161
- Información para Prescribir Versión 3,0; julio 2022 allegado mediante radicado 20221183161

Nuevas indicaciones

Galafold está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

El tratamiento con Galafold debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

Galafold no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática.

Posología

La posología recomendada es de 123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Dosis olvidadas

Galafold no se debe tomar durante 2 días consecutivos. Si se olvida una dosis durante todo un día, el paciente debe tomar la dosis olvidada de Galafold solamente en el plazo de 12 horas siguientes a la hora habitual a la que se toma la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente debe tomar Galafold de nuevo en el siguiente día y hora de dosificación planificada de acuerdo con el horario de dosificación de cada dos días.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales
Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

Galafold no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de Galafold en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Adolescentes ≥ 12 a < 18 años y de ≥ 45 kg de peso corporal

123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Niños < 12 años

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

Forma de administración

Para vía oral. La exposición a Galafold se reduce en un 40% aproximadamente cuando se ingiere con alimentos y, por consiguiente, no se deben consumir alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para permitir un ayuno mínimo de 4 horas. Durante este periodo, se pueden consumir líquidos claros, incluidas las bebidas con gas. Galafold se debe tomar en días alternos a la misma hora del día para que el paciente obtenga los mayores beneficios.

Las cápsulas deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben partir, triturar ni masticar.

Nuevas precauciones o advertencias

Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que han iniciado un tratamiento con migalastat o han cambiado a este último. En caso de deterioro clínico significativo, debe plantearse una evaluación clínica posterior o la interrupción del tratamiento con Galafold. Galafold no está indicado en pacientes con mutaciones no susceptibles de responder al tratamiento

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha observado ninguna reducción de la proteinuria en pacientes tratados con Galafold. Galafold no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una TFG estimada inferior a 30 mL/min/1,73 m².

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de una dosis única de migalastat y de la terapia de sustitución enzimática estándar por perfusión resulta en una exposición a la agalsidasa de 1 a 5 veces mayor como máximo. Este estudio también demostró que la agalsidasa carece de efecto en la farmacocinética de migalastat. Galafold no está indicado para un uso concomitante con la terapia de sustitución enzimática.

Población pediátrica

Las cápsulas de 123 mg de migalastat no están indicadas para niños (≥ 12 años) de menos de 45 kg de peso corporal.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes fueron cefaleas, experimentadas por un 10% de los pacientes tratados con Galafold.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro del sistema de clasificación de órganos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold		
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Mareos Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Sequedad de boca Necesidad urgente de defecar Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold		
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Mialgia Tortícolis Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Dolor
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Peso aumentado

Población adolescente

La evaluación de la seguridad en 21 adolescentes (de 12 a < 18 años y de ≥ 45 kg de peso corporal) se basa en datos de seguridad de 1 año del ensayo abierto AT1001-020, en el cual los sujetos recibieron la misma posología que los adultos (ver sección 5.2). No se observaron diferencias específicas relacionadas con la edad en las reacciones adversas entre los sujetos adolescentes y adultos. Según estos datos, se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas sean las mismas que las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación (EM) y problemas relacionados al uso del medicamento es obligatoria tras su autorización; esta actividad permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar activamente TODAS estas situaciones al área de farmacovigilancia de Pint Pharma Colombia S.A.S. a través del correo electrónico: pv.co@pint-pharma.com, así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en tanto tengan conocimiento de su ocurrencia. En el reporte se debe relacionar la mayor cantidad de información conocida disponible del paciente, medicamento(s) en uso, situación que se reporta y los datos del reportante. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones para ampliar el grupo etario a partir de los 12 años para GALAFOLD® CAPSULA cuyo principio activo es Migalastat Clorhidrato 150 mg, para lo cual presenta información del estudio AT1001-020, que incluyó 20 pacientes los cuales fueron seguidos durante 1 año. Los resultados de eficacia y seguridad en este grupo de pacientes fueron coherentes, en cuanto a los resultados, renales, cardiacos y farmacodinámicos, en relación con los estudios realizados en grupos etarios mayores de 16 años. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 3,0; julio 2022 allegado mediante radicado 20221183161**
- **Información para Prescribir Versión 3,0; julio 2022 allegado mediante radicado 20221183161**

Nuevas indicaciones

Galafold está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

El tratamiento con Galafold debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

Galafold no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática.

Posología

La posología recomendada es de 123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Dosis olvidadas

Galafold no se debe tomar durante 2 días consecutivos. Si se olvida una dosis durante todo un día, el paciente debe tomar la dosis olvidada de Galafold solamente en el plazo

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 12 horas siguientes a la hora habitual a la que se toma la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente debe tomar Galafold de nuevo en el siguiente día y hora de dosificación planificada de acuerdo con el horario de dosificación de cada dos días.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

Galafold no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de Galafold en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Adolescentes ≥ 12 a < 18 años y de ≥ 45 kg de peso corporal

123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Niños < 12 años

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

Forma de administración

Para vía oral. La exposición a Galafold se reduce en un 40% aproximadamente cuando se ingiere con alimentos y, por consiguiente, no se deben consumir alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para permitir un ayuno mínimo de 4 horas. Durante este periodo, se pueden consumir líquidos claros, incluidas las bebidas con gas. Galafold se debe tomar en días alternos a la misma hora del día para que el paciente obtenga los mayores beneficios.

Las cápsulas deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben partir, triturar ni masticar.

Nuevas precauciones o advertencias

Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que han

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



iniciado un tratamiento con migalastat o han cambiado a este último. En caso de deterioro clínico significativo, debe plantearse una evaluación clínica posterior o la interrupción del tratamiento con Galafold.

Galafold no está indicado en pacientes con mutaciones no susceptibles de responder al tratamiento

No se ha observado ninguna reducción de la proteinuria en pacientes tratados con Galafold. Galafold no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una TFG estimada inferior a 30 mL/min/1,73 m².

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de una dosis única de migalastat y de la terapia de sustitución enzimática estándar por perfusión resulta en una exposición a la agalsidasa de 1 a 5 veces mayor como máximo. Este estudio también demostró que la agalsidasa carece de efecto en la farmacocinética de migalastat. Galafold no está indicado para un uso concomitante con la terapia de sustitución enzimática.

Población pediátrica

Las cápsulas de 123 mg de migalastat no están indicadas para niños (≥ 12 años) de menos de 45 kg de peso corporal.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes fueron cefaleas, experimentadas por un 10% de los pacientes tratados con Galafold.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro del sistema de clasificación de órganos.



Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold		
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Mareos Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Sequedad de boca Necesidad urgente de defecar Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold		
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Mialgia Tortícolis Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Dolor
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Peso aumentado

Población adolescente

La evaluación de la seguridad en 21 adolescentes (de 12 a < 18 años y de ≥ 45 kg de peso corporal) se basa en datos de seguridad de 1 año del ensayo abierto AT1001-020, en el cual los sujetos recibieron la misma posología que los adultos (ver sección 5.2). No se observaron diferencias específicas relacionadas con la edad en las reacciones adversas entre los sujetos adolescentes y adultos. Según estos datos, se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas sean las mismas que las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación (EM) y problemas relacionados al uso del medicamento es obligatoria tras su autorización; esta actividad permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar activamente TODAS estas situaciones al área de farmacovigilancia de Pint Pharma Colombia S.A.S. a través del correo electrónico:

pv.co@pint-pharma.com, así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en tanto tengan conocimiento de su ocurrencia. En el reporte se debe relacionar la mayor cantidad de información conocida disponible del paciente, medicamento(s) en uso, situación que

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se reporta y los datos del reportante. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

3.4.1.10. OLUMIANT 2 MG

Expediente : 20157001
Radicado : 20221185915
Fecha : 19/08/2022
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis Reumatoide:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica:

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección fórmula cuali-cuantitativa. Embarazo.

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:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS11SEP19 Proposed Truth Copy v2.0
- Información para prescribir versión CDS11SEP19 Proposed Truth Copy V2.0 (16Aug22) allegada mediante radicado 20221185915.

Nuevas indicaciones

Artritis Reumatoide:

OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica:

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

Alopecia Areata:

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos

Nueva dosificación / grupo etario

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que este medicamento está indicado.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dermatitis atópica

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

Baricitinib puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de baricitinib puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Alopecia areata

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes como los de edad ≥ 75 años y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También puede considerarse una dosis de 2 mg una vez al día para los pacientes que hayan logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y sean aptos para reducción de dosis.

Una vez alcanzada una respuesta estable, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos varios meses, para evitar recaídas. El balance beneficio-riesgo del tratamiento se debe reevaluar a intervalos regulares de forma individual.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 36 semanas de tratamiento.

Inicio del tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/l, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dl. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han mejorado por encima de estos límites.

Administración conjunta con inhibidores OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Baricitinib se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

Nuevas precauciones advertencias

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En los estudios de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento de la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con baricitinib se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento. No se debe administrar baricitinib a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron Recuentos Absolutos de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, Recuentos Absolutos de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y valores de hemoglobina < 8 g/dl en los ensayos clínicos.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o hemoglobina < 8 g/dl observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p.ej. herpes zóster, herpes simple). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide se notificaron con más frecuencia infecciones por herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con baricitinib se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con baricitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en la actividad en sangre de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) dependientes de la dosis.

En los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la ALT y en la AST ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con baricitinib en monoterapia.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que este diagnóstico se excluya.

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de tumores malignos tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib (ver sección 4.8). Baricitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

Seguimiento de pruebas analíticas

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAN < 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAL < 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si $Hb < 8$ g/dl y se puede reanudar una vez que Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con FAMES biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (p.ej. azatioprina, tacrólimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata.

Diverticulitis

Se han notificado casos de diverticulitis y perforación gastrointestinal en ensayos clínicos y de fuentes posteriores a la comercialización. Baricitinib debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad diverticular, especialmente en pacientes tratados de forma crónica con medicamentos concomitantes asociados con un mayor riesgo de diverticulitis: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y opioides. Se evaluará enseguida a los pacientes que presenten signos y síntomas abdominales nuevos para la detección temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo in utero a dosis elevadas.

Baricitinib está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con baricitinib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes y baricitinib no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con baricitinib fueron aumento del colesterol LDL (26,0%), infecciones del tracto respiratorio superior (16,9%), cefalea (5,2%), herpes simple (3,2%) e infecciones del tracto urinario (2,9%). La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

Tabla de reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$). Las frecuencias que figuran en la Tabla 2 se basan en datos integrados de las indicaciones de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata a partir de ensayos clínicos y/o el entorno poscomercialización, a menos que se indique lo contrario; cuando se observan diferencias notables en la frecuencia de una reacciones, estas se indican en las notas de pie de página que figuran debajo de la tabla.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Herpes zóster ^b Herpes simple Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario Neumonía ^d Foliculitis ^e	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/l ^{a, d}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/l ^a
Trastornos del sistema inmunológico			Hinchazón de la cara, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar ^f



Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}^{\text{a, d}}$	Aumento de AST $\geq 3 \times \text{LSN}^{\text{a, e}}$
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^c	
Exploraciones complementarias		Aumento de creatina fosfoquinasa $> 5 \times \text{LSN}^{\text{a, c}}$	Aumento de peso

^a Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

^b La frecuencia de infecciones por herpes zóster y trombosis venosa profunda se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

^c En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el acné y el aumento de creatina fosfoquinasa $> 5 \text{ LSN}$ fueron poco frecuentes.

^d En los ensayos clínicos en dermatitis atópica las náuseas y el aumento de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos en alopecia areata, el dolor abdominal fue poco frecuente. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata, la neumonía y la trombocitosis $> 600 \times 10^9$ células/l fueron poco frecuentes.

^e En los ensayos clínicos en alopecia areata, el aumento de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ fue frecuente.

^f La frecuencia de embolismo pulmonar se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide y dermatitis atópica.

^g Se observó foliculitis en los ensayos clínicos en alopecia areata. Suele localizarse en la región del cuero cabelludo asociada al recrecimiento del pelo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de las náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y baricitinib (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) o baricitinib solo (4,4%). En los datos integrados de los ensayos clínicos de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los casos de dolor abdominal fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

Infecciones

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, la mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En los ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,0 %, el 25,7 % y el 26,7 % de los pacientes de los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la combinación con metotrexato dio lugar a una mayor frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia. La frecuencia del herpes zóster fue común en artritis reumatoide, muy rara en dermatitis atópica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y poco frecuente en alopecia areata. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica, hubo menos infecciones cutáneas que requirieron tratamiento con antibiótico con baricitinib que con placebo.

La incidencia de infecciones graves con baricitinib fue similar a la de placebo. La incidencia de infecciones graves se mantuvo estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año en artritis reumatoide, 2,1 en dermatitis atópica y 0,8 en alopecia areata. La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Se notificaron aumentos en la actividad en sangre de ALT y AST dependientes de la dosis en ensayos extendidos más allá de la semana 16. Las elevaciones de la ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes con artritis reumatoide, la combinación de baricitinib con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como el metotrexato, tuvo como resultado una mayor frecuencia de estas elevaciones.

Elevaciones de lípidos

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, colesterol LDL y lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL). No hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo en artritis reumatoide. El colesterol total medio y el colesterol LDL medio aumentaron hasta la semana 52 en los pacientes con dermatitis atópica y alopecia areata. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de los triglicéridos dependientes de la dosis. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata no hubo aumento de los niveles de triglicéridos.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK)

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de CPK dependientes de la dosis. La CPK media aumentó a las 4 semanas y se mantuvo a partir de entonces en valores más altos que los valores basales. En todas las indicaciones, la mayoría de los casos de elevaciones de CPK $> 5 \times$ LSN fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos, no hubo casos confirmados de rabdomiólisis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neutropenia

Los recuentos medios de neutrófilos disminuyeron a las 4 semanas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más bajo que el valor basal. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un $RAN < 1 \times 10^9$ células/l.

Trombocitosis

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en los recuentos medios de plaquetas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal.

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

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores

No se ha estudiado la combinación con FAMES biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrólimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión añadido. En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la administración de probenecid (un inhibidor OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces el $AUC(0-\infty)$ de baricitinib sin cambio en su t_{max} o C_{max} . En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día (ver sección 4.2). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid y por tanto no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza por vía oxidativa. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia OLUMIANT 2 MG tabletas, la indicación "...Alopecia Areata: Baricitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos". Como soporte clínico

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



principal presenta dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo (BRAVE-AA1- NCT03570749 y BRAVE-AA2- NCT03899259) que evaluó la eficacia y seguridad de baricitinib 2 y 4 mg, en el que participaron un total de 1.200 pacientes con alopecia areata (AA) que presentaban al menos un 50% de pérdida de cabello del cuero cabelludo, según herramienta para la medición de la severidad de la alopecia SALT por sus siglas en inglés durante más de 6 meses. Presenta los resultados a 36 semanas de pacientes con una puntuación SALT de 20 o menos: 38,8% con 4 mg de baricitinib, 22,8% con 2 mg de baricitinib y 6,2% con placebo en BRAVE-AA1 y del 35,9%, 19,4% y 3,3%, respectivamente, en BRAVE-AA2; diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo. El efecto se mantiene si se continua el tratamiento y hay recaídas si se suspende. En la evaluación de calidad de vida también se encontró una diferencia estadísticamente significativa con las herramientas medida de los efectos de las enfermedades de la piel en la calidad de vida (SKINDEX-16®) y con escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS), sin que sea clara la relevancia clínica de estas diferencias. Los eventos adversos encontrados, son similares a los descritos para el medicamento: acné, infecciones, anemia, neutropenia, niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), nivel elevado de creatina quinasa, entre otros.

Con base en lo anterior, la Sala considera que persiste incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo por cuanto se espera un tratamiento continuo con efectos adversos importantes sin que sea clara la relevancia clínica del beneficio en calidad de vida y bienestar psicosocial del paciente. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica con mayor tiempo de seguimiento y que justifique la relevancia clínica de las diferencias en las herramientas SKINDEX-16® y con HADS dado que no parece superar la diferencia mínima clínicamente relevante. Adicionalmente, el interesado no justifica la modificación de las indicaciones ya aprobadas, por lo tanto, la Sala recomienda mantener la previamente aprobadas así:

Artritis Reumatoide:

OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

3.4.1.11 GASTROGRAFINA®

Expediente : 20093297
Radicado : 20191011465 / 20221185751
Fecha : 19/08/2022
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada 100 ml de solución gastroentérica contienen 10 g de amidotrizoato de sodio y 66 g de amidotrizoato de meglumina (diatrizoato de sodio y diatrizoato de meglumina).

Forma farmacéutica: Solución gastroentérica.

Indicaciones: (Del Registro)

Medio de contraste.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los medios de contraste yodados, tirotoxicosis, insuficiencia cardiaca grave descompensada. Insuficiencia hepática o renal, inmunoglobulinopatías, mieloma múltiple, hipertensión severa; de esta ultima recuerde ajustarla en los artes allegado.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta del Auto No. 2022002943 del 9 de mayo de 2022:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Aprobación de Inserto versión CCDS 8.1
- Aprobación de IPP Versión CCDS 8.1

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos ratifica el concepto del Acta No. 12 de 2020 SEM, numeral 3.1.13.10. y las indicaciones deben ajustarse a este concepto.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por otro lado, se niega el Inserto versión CCDS 8.1 e IPP Versión CCDS 8.1, respecto a las contraindicaciones, pues si bien, de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.13.10 SEM, adicionó los textos de “Gastrografina no debe administrarse sin diluir en pacientes con bajo volumen de plasma, por ejemplo, en neonatos, bebés, niños o pacientes deshidratados, ya que las complicaciones hipovolémicas pueden ser particularmente graves en estos pacientes. Gastrografina no debe administrarse a pacientes con sospecha de fístula broncoesofágica o riesgo de aborto involuntario, ya que su hiperosmolaridad puede causar edema pulmonar agudo, neumonitis química, colapso respiratorio y muerte.”; suprimió la siguiente información que ya presentaba en la evaluación inicial y que reposa en el concepto del acta mencionada: “Hipersensibilidad a los medios de contraste yodados, tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca grave descompensada. Insuficiencia hepática o renal, inmunoglobulinopatías, mieloma múltiple, hipertensión severa.”

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 20221182819
Fecha : 17/08/2022
Interesado : Laboratorios BIOPAS S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 200 mg de certolizumab pegol en 1 (un) mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado 20221182819
- Información para Prescribir allegado mediante radicado 20221182819

Nuevas indicaciones

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante (también

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



conocida como espondiloartritis axial radiográfica) y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FARMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Nueva dosificación / grupo etario

Vía de administración: Subcutánea

Posología

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

• Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía subcutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

• Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas.

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los FARMEs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y Medicamentos Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Se dio por terminado un estudio clínico de Cimzia para la Enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos antes de llegar al final debido al número elevado de pacientes que descontinuaron y, en consecuencia, no se pudieron establecer conclusiones para la seguridad y eficacia.

Método de administración

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse. Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub- cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Injecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Nuevas precauciones o advertencias

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas,

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis Reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6- mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cáncer de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merckell en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una

Nuevas reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardíaca.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (>8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo), fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8% con Cimzia y de 5.4% con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0% de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8% de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4% de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8% de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3%), pirexia, urticaria y neumonía (0.2%).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). Cimzia también se estudió en un estudio de etiqueta abierta de 96 semanas en 89 pacientes con Espondilo-artritis axial (axSpA) con antecedentes de exacerbaciones de uveítis anterior. En los 3 estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta (Fase II y Fase III) con un seguimiento de hasta 3 años. El programa de la Fase III incluyó una fase controlada con placebo de 16 semanas, incluyendo una fase controlada con el comparador activo de 12 semanas en uno de los estudios de 3 años, seguida de un período ciego a la dosis de 32 semanas y un período de tratamiento de etiqueta abierta de 96 semanas. El perfil de seguridad a largo plazo de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fue similar y fue consistente con la experiencia previa con Cimzia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante los estudios clínicos controlados de Fase II y Fase III hasta la Semana 16, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos serios hasta la semana 16 fue del 3.5% para Cimzia y del 3.7% para el placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6.1% de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7% de los tratados con placebo, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4.1% de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.3% de los tratados con placebo, y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3.5% de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.8% de los tratados con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 0.9% para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9% para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas

La tabla 1 enlista las reacciones adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (Muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios clínicos y de experiencia post-comercialización

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza).
	Poco frecuente	Sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo).
	Rara	Melanoma.
	Desconocida	Carcinoma de células de Merkel*.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia).
	Poco frecuente	Anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, leucocitosis, trombocitosis).
	Rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Rara	Edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos endocrinos	Rara	Trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Frecuente	Desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso.
	Rara	Cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados).
	Rara	Intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas.
	Poco frecuente	Neuropatías periféricas, mareo, temblor.
	Rara	Convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño.
	Desconocida	Esclerosis múltiple*, Síndrome de <i>Guillain-Barré</i> *.
Trastornos oculares	Poco frecuente	Trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal.
Trastornos del oído y laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, vértigo.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Rara	Pérdida de la audición.
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones.
	Rara	Pericarditis, bloqueo de la conducción.
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión.
	Poco frecuente	Hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias).
	Rara	Shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, <i>livedo reticularis</i> , telangiectasia.
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos.
	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea y vómito.
	Poco frecuente	Ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad orofaríngea.
	Rara	Obstrucción intestinal, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad.
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	Hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea.
	Rara	Colelitiasis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema.
	Poco frecuente	Alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel, trastornos de las uñas y los lechos ungueales.
	Rara	Dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> **, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco frecuente	Artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea.
	Rara	Tendinitis.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal.
	Rara	Nefropatía (incluyendo nefritis).
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	Aborto espontáneo.
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco frecuente	Trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama.
	Rara	Azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Frecuente	Pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección.
	Poco frecuente	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos.
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación.
	Rara	Incremento del ácido úrico sanguíneo.
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco frecuente	Lesiones cutáneas, problemas de cicatrización.

* Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

**Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5,118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.45 (0.22, 0.82) por cada 100 pacientes - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo con el régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6% en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las sub-poblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios controlados con placebo y activo de Fase 3, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La presencia anticuerpos anti- certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

Nuevas interacciones

El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.

La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Modificación de indicaciones:

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante (también conocida como espondiloartritis axial radiográfica) y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FARMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Modificación de dosificación:

Vía de administración: Subcutánea

Posología

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

- **Dosis de carga**

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(semana 0) y en las semanas 2 y 4.

- **Dosis de mantenimiento**

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas.

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los FARMEs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxycloquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y Medicamentos Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Se dio por terminado un estudio clínico de Cimzia para la Enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos antes de llegar al final debido al número elevado de pacientes que discontinuaron y, en consecuencia, no se pudieron establecer conclusiones para la seguridad y eficacia.

Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.
Lave y seque sus manos perfectamente.**

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía subcutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja. Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Modificación de precauciones o advertencias:

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) previa. Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis Reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal.

La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cáncer de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merckell en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Sensibilidad al látex

La cubierta de la aguja dentro de la tapa removible de la jeringa prellenada de Cimzia®, contiene 7% de un derivado de látex de hule natural (ver sección 15). La cubierta de la aguja no entra en contacto directo con el paciente ni con quien administra la inyección. Sin embargo, no se puede descartar por completo un riesgo potencial para

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los individuos sensibles al látex.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMES Biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMES biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de Cimzia® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia®

Modificación de reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (>8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo), fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8% con Cimzia y de 5.4% con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0% de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8% de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4% de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8% de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3%), pirexia, urticaria y neumonía (0.2%).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). Cimzia también se estudió en un estudio de etiqueta abierta de 96 semanas en 89 pacientes con Espondilo-artritis axial (axSpA) con antecedentes de exacerbaciones de uveítis anterior. En los 3 estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta (Fase II y Fase III) con un seguimiento de hasta 3 años. El programa de la Fase III incluyó una fase controlada con placebo de 16 semanas, incluyendo una fase controlada con el comparador activo de 12 semanas en uno de los estudios de 3 años, seguida de un período ciego a la dosis de 32 semanas y un período de tratamiento de etiqueta abierta de 96 semanas. El perfil de seguridad a largo plazo de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fue similar y fue consistente con la experiencia previa con Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados de Fase II y Fase III hasta la Semana 16, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos serios hasta la semana 16 fue del 3.5% para Cimzia y del 3.7% para el placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6.1% de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7% de los tratados con placebo, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4.1% de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.3% de los tratados con placebo, y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3.5% de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.8% de los tratados con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 0.9% para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9% para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La tabla 1 enlista las reacciones adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia(número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (Muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios clínicos y de experiencia post-comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza).
	Poco frecuente	Sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo).
	Rara	Melanoma.
	Desconocida	Carcinoma de células de Merkel*.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia).
	Poco frecuente	Anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, leucocitosis, trombocitosis).
	Rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Rara	Edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos endocrinos	Rara	Trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Frecuente	Desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso.
	Rara	Cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados).
	Rara	Intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas.
	Poco frecuente	Neuropatías periféricas, mareo, temblor.
	Rara	Convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño.
	Desconocida	Esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*.
Trastornos oculares	Poco frecuente	Trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal.
Trastornos del oído y laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, vértigo.
	Rara	Pérdida de la audición.
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones.
	Rara	Pericarditis, bloqueo de la conducción.
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión.
	Poco frecuente	Hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias).
	Rara	Shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, <i>livedo reticularis</i> , telangiectasia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos.
	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea y vómito.
	Poco frecuente	Ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequeadad orofaríngea.
	Rara	Obstrucción intestinal, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad.
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	Hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea.
	Rara	Colelitiasis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema.
	Poco frecuente	Alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequeadad en la piel, trastornos de las uñas y los lechos ungueales.
	Rara	Dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco frecuente	Artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea.
	Rara	Tendinitis.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal.
	Rara	Nefropatía (incluyendo nefritis).
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	Aborto espontáneo.
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco frecuente	Trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama.
	Rara	Azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Frecuente	Pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección.
	Poco frecuente	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos.
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación.
	Rara	Incremento del ácido úrico sanguíneo.
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco frecuente	Lesiones cutáneas, problemas de cicatrización.

* Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

**Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo.

Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5,118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.45 (0.22, 0.82) por cada 100 pacientes - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo con el régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6% en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las subpoblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios controlados con placebo y activo de Fase 3, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La presencia anticuerpos anti-certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

Modificación de interacciones:

El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.

La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato notuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

La Sala considera que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la "GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y de acuerdo al numeral 6.3, debe especificar el nombre, la versión y fecha del mismo.

3.4.2.2. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20221183076
Fecha : 17/08/2022
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)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

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 (TPP), 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

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 Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

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).

Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR)".

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen pd-l1 con una CPS ≥ 1 .

Contraindicaciones: (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (TPS), 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 $\geq 1\%$ TPS, 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 o 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 monoterapia, 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.

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

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 Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR)

Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

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 (RCC).

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cancer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple- negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía

Nueva dosificación/grupo etario

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable 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 RCC 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, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA.

Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Inmuno-mediada	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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, 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 $\geq 50\%$ 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*

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 los Criterios de 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 cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC 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 la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver Sección 9 Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft- Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- 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 invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas 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 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños 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 es necesario ajustar la dosis en esta población.

• Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

• Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración 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. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis 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 inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 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 inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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 Suprarrenal	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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



* 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 cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE- 087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en 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 la 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 la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió 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 (<0.1%) pacientes. 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%) discontinuó 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 (1.3%) pacientes. 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 la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (0.2%) pacientes. 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 (0.1%) pacientes. 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 una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos 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 en $\geq 10\%$, 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 con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos 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
Erupción	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 en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y 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 incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron 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 con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010ZCX. 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 Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [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				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, 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 ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en 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
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	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 HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC 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 (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y



5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodismesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de 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%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia

$\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la 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

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 042: Estudio controla miento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones para el principio activo pembrolizumab para incluir la indicación “...en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC) avanzado”, indicación cuyo soporte principal es el estudio KEYNOTE-581 y fue evaluada y aprobada en el Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3, La Sala ratifica el concepto de aprobar la información de indicación, posología y reacciones adversas para la indicación de la referencia:

Nueva Indicación:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1. Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable 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 RCC 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, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA.

Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
inmuno-mediada	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Inmuno-mediada	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Inmuno-mediada	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.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, 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 $\geq 50\%$ 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*

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 los Criterios de 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 cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC 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 la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver Sección 9 Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft- Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- 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 invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas 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 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños 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 es necesario ajustar la dosis en esta población.

•Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

•Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración 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. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis 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 inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 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 inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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 Suprarrenal	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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



* 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 cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE- 087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en 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 la 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 la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió 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 (<0.1%) pacientes. 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%) discontinuó 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 (1.3%) pacientes. 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).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. 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 (0.2%) pacientes. 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 (0.1%) pacientes. 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 una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos 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 en $\geq 10\%$, 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 con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos 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
Erupción	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 en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron 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 con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010ZCX. 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 Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [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				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, 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



ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en 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
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	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 HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC 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 (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente 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, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de 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%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos ≥5% [Todos los grados] o ≥2% [Grados 3-4]) KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Cáncer de Mama Triple Negativo

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia

≥5%) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la 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

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 042: Estudio controla miento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta (≥5% de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala recuerda al interesado que en el Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3., se realizó requerimientos para la indicación “Cáncer de endometrio en combinación con lenvatinib” y la Sala se encuentra a la espera para respuesta al auto correspondiente.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 Mircera® solución inyectable jeringa prellenada 75 mcg / 0,3 ml

Expediente : 19988133
Radicado : 20221135914
Fecha : 6/07/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada Jeringa Prellenada por 0.3 mL contiene 75 mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Mircera® está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE). El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

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:

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE). El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), **o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl**, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina **sigue aumentando después de reducir la dosis**, se debe interrumpir el tratamiento hasta que **comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente**.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.
Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial.

3.5.2 Mircera® solución inyectable jeringa prellenada 100 mcg / 0,3 ml

Expediente : 19988117
Radicado : 20221135917
Fecha : 6/07/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 100 mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Mircera® está contraindicado en los siguientes casos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE). El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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:

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE). El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), **o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl**, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina **sigue aumentando después de reducir la dosis**, se debe interrumpir el tratamiento hasta que **comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 %** de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente .

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial.

3.5.3 Mircera® solución inyectable jeringa prellenada 150 mcg / 0,3 ml

Expediente : 19988123
Radicado : 20221135922
Fecha : 6/07/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada Jeringa Prellenada por 0.3 mL contiene 150 mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Mircera® está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE). El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente .

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

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:

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE). El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 $\mu\text{g/kg}$, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), **o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl**, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina **sigue aumentando después de reducir la dosis**, se debe interrumpir el tratamiento hasta que **comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.**

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.



Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α ($\mu\text{g/semana}$)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes ($\mu\text{g/mes}$)	Una vez cada 2 semanas ($\mu\text{g/2 sem}$)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial.

3.5.4 Mircera® solución inyectable jeringa prellenada 50 mcg / 0,3 ml

Expediente : 19988126
Radicado : 20221135907
Fecha : 6/07/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 50 mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Mircera® está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE).
El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente .

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.
La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

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:

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis habitual

Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE).
El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

Pacientes dializados – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), **o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl**, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina **sigue aumentando después de reducir la dosis**, se debe interrumpir el tratamiento hasta que **comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 %** de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina α o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina α o epoetina.

Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis semanal anterior de darbepoetina α (μ g/semana)	Dosis de MIRCERA	
		Una vez al mes (μ g/mes)	Una vez cada 2 semanas (μ g/2 sem)
<8000	<40	120	60
8000-16 000	40-80	200	100
>16 000	>80	360	180

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis omitidas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues los datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional son limitados.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir CDS 12.0 feb 2022 allegada mediante radicado inicial.

3.5.5 CERVARIX VACUNA

Expediente : 19981555
Radicado : 20221157209
Fecha : 27/07/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada o vial por 0,5 mL contiene 20 mcg de L1 del Virus Del Papiloma Humano Tipo 16 + 20 mcg de L1 DEL Virus del Papiloma Humano Tipo 18.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cervarixtm está indicada para mujeres desde los 9 a 45 años de edad y en hombres de 10 a 26 años para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por virus del papiloma humano (VPH) oncogénicos serotipos 16 y 18.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de la vacuna no deben recibir más dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de Cervarix debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la vacunación.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto GDS27/ IPI21de 14 de Octubre de 2019 allegado mediante radicado 20221157209
- Información para prescribir GDS 27/ IPI21de 14 de Octubre de 2019 allegado mediante radicado 20221157209

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Inmunización y programa
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis* o Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cervarix se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea.

Nuevas contraindicaciones:

Cervarix no deberá ser administrada a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá contarse con el tratamiento médico y supervisión apropiados, en el raro caso de que ocurra una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación, como una respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de Cervarix deberá posponerse en las niñas y mujeres que padecen enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debería ser motivo para aplazar la aplicación de la vacuna.

En ningún caso deberá administrarse Cervarix por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de Cervarix.

Como sucede con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Cervarix deberá administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, es posible que no se induzca una respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

Cervarix es una vacuna profiláctica. No busca prevenir la progresión de las lesiones debidas al VPH presentes al momento de la vacunación. Cervarix no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del VPH (ver Farmacodinamia).

La vacunación es una prevención primaria y no es un sustituto de los programas de detección temprana de anomalías del cuello del útero, (prevención secundaria) o de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos limitados, no hay información sobre el uso de Cervarix en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido totalmente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

Los tapones de las jeringas pre-llenadas pueden contener látex de caucho natural que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

CONCEPTO: Revisada, la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, inserto e información para prescribir para CERVARIX® VACUNA, la Sala recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones, pero, en el apartado de precauciones y advertencias recomienda mantener los siguientes textos:

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Cervarix® sólo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados. Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre la enfermedad clínicamente establecida. La vacuna no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix o de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH.

En cuanto a la posología, la Sala la recomienda aprobar así:

Posología y administración

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Inmunización y programa
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis*
A partir de los 15 años y hasta los 45 años en mujeres y hasta los 26 años en hombres	Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional.

Cervarix® se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea.

Nuevas contraindicaciones:

Cervarix® no deberá ser administrada a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

El inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.5.6 SKYRIZI®

Expediente : 20154172
Radicado : 20221179266
Fecha : 11/08/2022
Interesado : AbbVie S.A.S

Composición:

Cada Jeringa prellenada por 0,83mL contiene RISANKIZUMAB (equivalente a 90mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Skyrizi® está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que no hayan tenido respuesta adecuada a tratamiento con medicamentos no biológicos modificadores de la enfermedad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS 05180622, Junio de 2022 allegado mediante radicado 20221179266
- Información para prescribir CCDS 05180622, junio de 2022 allegado mediante radicado 20221179266

Nueva dosificación / grupo etario

Posología recomendada

La dosis recomendada es 150 mg) administrados mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces.

Dosis omitida

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se omite una dosis, adminístrela lo más pronto posible. Posteriormente, retome la dosificación a la hora normal programada

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes con psoriasis en placas menores de 18 años.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

No se llevaron a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. En general, no se espera que estas afecciones tengan algún efecto significativo sobre la farmacocinética de anticuerpos monoclonales y no se considera necesario los ajustes de la dosis.

Nuevas contraindicaciones

SKYRIZI está contraindicado en pacientes con historia de reacciones serias de hipersensibilidad a risankisumab o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad: para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrarse claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Reacciones de Hipersensibilidad

Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, descontinúe SKYRIZI e inicie la terapia apropiada inmediatamente.

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente, se debe tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si experimentan signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar para la infección, se debe monitorear de cerca y no se le debe administrar SKYRIZI hasta que la infección se resuelva.

Tuberculosis

En todos los estudios clínicos de psoriasis en fase III, de los 72 individuos con tuberculosis (TB) latente que recibían tratamiento simultáneo con SKYRIZI y profilaxis apropiada para la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante el seguimiento medio de 61 semanas con risankizumab. En pacientes con TB latente, considere la terapia anti-TB antes de comenzar a administrar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

Vacunación

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar aplicar todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales. SKYRIZI no se debe administrar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas o inactivadas.

Nuevas interacciones

No se espera que SKYRIZI experimente metabolismo por enzimas hepáticas o experimente eliminación renal. No se esperan interacciones farmacológicas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción farmacológica en sujetos con psoriasis en placas y análisis farmacocinéticos poblacionales en psoriasis en placa, risankizumab no causaría ni se ve afectado por interacciones farmacológicas.

No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra de forma concomitante con sustratos del citocromo P450.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

En total, 2234 sujetos recibieron tratamiento con SKYRIZI en estudios clínicos de desarrollo en psoriasis en placas, lo que representa 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis fueron expuestos a SKYRIZI durante al menos un año.

Los datos de estudios controlados con placebo y con tratamiento activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI hasta por 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Se presentaron eventos adversos serios en el 2.4 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con el 4.0 % de los sujetos del grupo de placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), el 5.0 % para el grupo de ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % para el grupo de adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

Los eventos adversos de SKYRIZI en los estudios clínicos (tabla 1) se enumeran por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Clasificación por órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Dermatofitosis ^b
	Poco frecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea ^c
Trastornos generales y afecciones en el sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e
^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis ^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, onicomicosis ^c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal ^d Incluye: fatiga, astenia ^e Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón en el sitio de inyección		

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de mínimo 1 % y a una tasa más alta en el grupo de SKYRIZI que en el grupo de placebo durante el periodo controlado de 16 semanas de estudios clínicos combinados.

Tabla 1. Reacciones adversas que se presentan en ≥ 1 % de los sujetos con SKYRIZI hasta la semana 16



Reacciones adversas	SKYRIZI ^{1,2,4} N = 1306 n (%)	Placebo ^{1,2} N = 300 n (%)	Ustekinumab ^{1,3} N = 239 n (%)	Adalimumab ⁴ N = 304 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	170 (13.0)	29 (9.7)	28 (11.7)	42 (13.8)
Cefalea ^b	46 (3.5)	6 (2.0)	9 (3.8)	20 (6.6)
Fatiga ^c	33 (2.5)	3 (1.0)	7 (2.9)	8 (2.6)
Reacciones en el sitio de inyección ^d	19 (1.5)	3 (1.0)	9 (3.8)	17 (5.6)
Dermatofitosis ^e	15 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis ^b Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal, cefalea cervicogénica ^c Incluye: fatiga, astenia ^d Incluye: equimosis, eritema, extravasación, hematoma, hemorragia, infección, irritación, inflamación, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón, calor en el sitio de inyección ^e Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, dermatofitosis, onicomicosis ¹ Incluye datos de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 ² Incluye datos del estudio IMMSTANCE ³ Incluye datos el estudio 1311.2 de fase II ⁴ Incluye datos del estudio IMMVENT				

La foliculitis fue la reacción adversa que se presentó en < 1 % pero > 0.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 16.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, se presentaron infecciones en un 22.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 14.7 % de los pacientes del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 años-sujetos), 20.9 % de los sujetos en el grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 años-sujeto) y 24.3 % de los sujetos en el grupo de adalimumab (104.2 eventos por cada 100 años-sujeto). La mayoría de los casos fueron no serios y de severidad leve a moderada y no conllevaron la discontinuación de SKYRIZI.

A lo largo de todo el programa de psoriasis, incluida la exposición prolongada a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 años-sujeto) fue similar a la que se observó durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las tasas ajustadas por la exposición de los eventos adversos serios por cada 100 años-sujeto fueron 9.4 para los sujetos que recibieron SKYRIZI y 10.9 para los que recibieron ustekinumab. En los sujetos expuestos a SKYRIZI durante máximo 77 semanas, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Experiencia post mercadeo

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post mercadeo de SKYRIZI. Debido a que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no es siempre posible estimar certeramente su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición al medicamento.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema, erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacciones positivas al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, cronograma de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra risankizumab frente a la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

En los sujetos tratados con la dosis clínica recomendada de SKYRIZI durante máximo 52 semanas en ensayos clínicos de psoriasis, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento en el 24 % (263/1079) y el 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos contra risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia risankizumab solución inyectable, modificación de posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, reacciones adversas, inserto e información para prescribir, la Sala recomienda aprobar únicamente así:

Nueva dosificación / grupo etario

Posología recomendada

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es 150 mg) administrados mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con psoriasis en placas con una respuesta parcial al inicio podrían mejorar posteriormente con la continuación del tratamiento más allá de las 16 semanas.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, adminístrela lo más pronto posible. Posteriormente, retome la dosificación a la hora normal programada

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes con psoriasis en placas menores de 18 años.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis.

La información en pacientes con edad ≥ 65 años es limitada

Insuficiencia renal o hepática

No se llevaron a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. En general, no se espera que estas afecciones tengan algún efecto significativo sobre la farmacocinética de anticuerpos monoclonales y no se considera necesario los ajustes de la dosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad: para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrarse claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Reacciones de Hipersensibilidad

Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, descontinúe SKYRIZI e inicie la terapia apropiada inmediatamente.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente, se debe tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si experimentan signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar para la infección, se debe monitorear de cerca y no se le debe administrar SKYRIZI hasta que la infección se resuelva.

Tuberculosis

En todos los estudios clínicos de psoriasis en fase III, de los 72 individuos con tuberculosis (TB) latente que recibían tratamiento simultáneo con SKYRIZI y profilaxis apropiada para la TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante el seguimiento medio de 61 semanas con risankizumab. En pacientes con TB latente, considere la terapia anti-TB antes de comenzar a administrar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

Vacunación

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar aplicar todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales. SKYRIZI no se debe administrar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas o inactivadas.

Embarazo

Los limitados datos disponibles con el uso de SKYRIZI en mujeres embarazadas no son suficientes para informar sobre cualquier riesgo asociado al medicamento. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de risankizumab durante el embarazo.

Datos (en animales y/o humanos)

Se llevó a cabo un estudio reforzado de toxicidad para el desarrollo prenatal y postnatal en monos cynomolgus. Monos cynomolgus en gestación recibieron dosis semanales por vía subcutánea de risankizumab de 5 y 50 mg/kg desde el día 20 de gestación hasta el parto, y tanto a las madres como a las crías se les realizó seguimiento durante 6 meses (180 días) después del parto. Estas dosis produjeron exposiciones ≥ 70 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) para psoriasis. No se observaron muertes y/o malformaciones fetales o de las crías relacionadas con el medicamento. No hubo efectos sobre el crecimiento y desarrollo de las crías, lo cual incluyó la evaluación de parámetros externos, viscerales, esqueléticos y neuroconductuales y endpoints de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunotoxicología del desarrollo. En las crías, las concentraciones séricas medias aumentaron de forma dependiente de la dosis y fueron de aproximadamente 20- 90 % de las concentraciones maternas respectivas. La mayoría de los monos cynomolgus hembras adultas y todas las crías del grupo de tratamiento con risankizumab presentaron concentraciones séricas medibles de risankizumab hasta los 91 días posparto. La mayoría de las concentraciones séricas estuvieron por debajo de los niveles detectables a los 180 días luego del parto.

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos durante 20 semanas después de este.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de risankizumab en la leche humana o sobre los efectos en el lactante o la producción de leche. Aunque la IgG humana se secreta en la leche humana, los datos publicados sugieren que los anticuerpos en la leche materna no entran a la circulación del neonato y del lactante en grandes cantidades; en consecuencia, no se puede descartar el riesgo para el lactante durante este breve periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir el tratamiento con risankizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de risankizumab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

Nuevas interacciones

No se espera que SKYRIZI experimente metabolismo por enzimas hepáticas o experimente eliminación renal. No se esperan interacciones farmacológicas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos. Con base en los resultados de un estudio de interacción farmacológica en sujetos con psoriasis en placas y análisis farmacocinéticos poblacionales en psoriasis en placa, risankizumab no causaría ni se ve afectado por interacciones farmacológicas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra de forma concomitante con sustratos del citocromo P450.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

En total, 2234 sujetos recibieron tratamiento con SKYRIZI en estudios clínicos de desarrollo en psoriasis en placas, lo que representa 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis fueron expuestos a SKYRIZI durante al menos un año.

Los datos de estudios controlados con placebo y con tratamiento activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI hasta por 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Se presentaron eventos adversos serios en el 2.4 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con el 4.0 % de los sujetos del grupo de placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), el 5.0 % para el grupo de ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % para el grupo de adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

Los eventos adversos de SKYRIZI en los estudios clínicos (tabla 1) se enumeran por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Dermatofitosis ^b
	Poco frecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea ^c
Trastornos generales y afecciones en el sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e
^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis ^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, onicomicosis ^c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal ^d Incluye: fatiga, astenia ^e Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón en el sitio de inyección		

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de mínimo 1 % y a una tasa más alta en el grupo de SKYRIZI que en el grupo de placebo durante el periodo controlado de 16 semanas de estudios clínicos combinados.

Tabla 1. Reacciones adversas que se presentan en ≥ 1 % de los sujetos con SKYRIZI hasta la semana 16

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	SKYRIZI ^{1,2,4} N = 1306 n (%)	Placebo ^{1,2} N = 300 n (%)	Ustekinumab ^{1,3} N = 239 n (%)	Adalimumab ⁴ N = 304 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	170 (13.0)	29 (9.7)	28 (11.7)	42 (13.8)
Cefalea ^b	46 (3.5)	6 (2.0)	9 (3.8)	20 (6.6)
Fatiga ^c	33 (2.5)	3 (1.0)	7 (2.9)	8 (2.6)
Reacciones en el sitio de inyección ^d	19 (1.5)	3 (1.0)	9 (3.8)	17 (5.6)
Dermatofitosis ^e	15 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis ^b Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinus, cefalea cervicogénica ^c Incluye: fatiga, astenia ^d Incluye: equimosis, eritema, extravasación, hematoma, hemorragia, infección, irritación, inflamación, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón, calor en el sitio de inyección ^e Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, dermatofitosis, onicomicosis ¹ Incluye datos de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 ² Incluye datos del estudio IMMSTANCE ³ Incluye datos el estudio 1311.2 de fase II ⁴ Incluye datos del estudio IMMVENT				

La foliculitis fue la reacción adversa que se presentó en < 1 % pero > 0.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 16.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, se presentaron infecciones en un 22.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 14.7 % de los pacientes del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 años-sujetos), 20.9 % de los sujetos en el grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 años-sujeto) y 24.3 % de los sujetos en el grupo de adalimumab (104.2 eventos por cada 100 años-sujeto). La mayoría de los casos fueron no serios y de severidad leve a moderada y no conllevaron la discontinuación de SKYRIZI.

A lo largo de todo el programa de psoriasis, incluida la exposición prolongada a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 años-sujeto) fue similar a la que se observó durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas por la exposición de los eventos adversos serios por cada 100 años-sujeto fueron 9.4 para los sujetos que recibieron SKYRIZI y 10.9 para los que recibieron ustekinumab. En los sujetos expuestos a SKYRIZI durante máximo 77 semanas, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Experiencia post mercadeo

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post mercadeo de SKYRIZI. Debido a que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no es siempre posible estimar certeramente su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición al medicamento.

•Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema, erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacciones positivas al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, cronograma de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra risankizumab frente a la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

En los sujetos tratados con la dosis clínica recomendada de SKYRIZI durante máximo 52 semanas en ensayos clínicos de psoriasis, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento en el 24 % (263/1079) y el 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos contra risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Adicionalmente, dado el concepto anterior la Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.5.7 Rybelsus® 7mg

Expediente : 20204361
Radicado : 20221180213
Fecha : 12/08/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 7 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS version 3 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir CCDS versión 3 allegado mediante radicado inicial
-

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver precauciones y advertencias).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética ha sido reportado en pacientes insulino- dependientes quienes la han discontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes
No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3ª

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibili- dad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o < 54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0.1 % de los pacientes, < 0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años- paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentó náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron

con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida ($< 0.1\%$) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o C_{máx} de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o $C_{máx}$ de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad ($F:1\%$) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o $C_{máx}$ de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la $C_{máx}$ en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente:

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o < 54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0.1 % de los pacientes, < 0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años- paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentó náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida ($< 0.1\%$) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con el agonista del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia Semaglutida 7 mg forma farmacéutica tableta, modificación de dosificación, modificación de precauciones y advertencias, modificación de interacciones, modificación de reacciones adversas, inserto e información para prescribir, la Sala recomienda aprobar únicamente así:

Nueva dosificación:

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver precauciones y advertencias).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida. No se recomienda utilizar semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Niños y adolescentes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética ha sido reportado en pacientes insulino- dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva New York Heart

Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Semaglutida no cambió el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3ª

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibili- dad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3^a,

semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea. En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambió de 0 a 4 latidos por minuto (lpm)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.5.8 Rybelsus® 14 mg

Expediente : 20204362
Radicado : 20221180216
Fecha : 12/08/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 14 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS version 3 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir CCDS versión 3 allegado mediante radicado inicial
-

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver precauciones y advertencias).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética ha sido reportado en pacientes insulino- dependientes quienes la han discontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes. No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron

con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con el agonista del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o C_{máx} de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o C_{máx} de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a



MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentó náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3^a, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambió de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia Semaglutida 14 mg forma farmacéutica tableta, modificación de dosificación, modificación de precauciones y advertencias, modificación de interacciones, modificación de reacciones adversas, inserto e información para prescribir, la Sala recomienda aprobar únicamente así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver precauciones y advertencias).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida. No se recomienda utilizar semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética ha sido reportado en pacientes insulino- dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart

Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o C_{máx} de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o C_{máx} de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la C_{máx} en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibili- dad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o < 54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0.1 % de los pacientes, < 0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida ($< 0.1\%$) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea. En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con el agonista del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.5.9 Rybelsus® 3 mg

Expediente : 20171148
Radicado : 20221180207
Fecha : 12/08/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 7 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS version 3 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir CCDS versión 3 allegado mediante radicado inicial
-

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver precauciones y advertencias).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética ha sido reportado en pacientes insulino- dependientes quienes la han discontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes. No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3ª

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron

con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con el agonista del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o C_{máx} de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o C_{máx} de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a



MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DM2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambió de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia Semaglutida 3 mg forma farmacéutica tableta, modificación de dosificación, modificación de precauciones y advertencias, modificación de interacciones, modificación de reacciones adversas, inserto e información para prescribir, la Sala recomienda aprobar únicamente así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver precauciones y advertencias).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de datos farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida. No se recomienda utilizar semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética ha sido reportado en pacientes insulino- dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart

Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o C_{máx} de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o C_{máx} de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la C_{máx} en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<1/1000); y muy raro: (<1/10 000). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibili- dad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o < 54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0.1 % de los pacientes, < 0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años- paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3^a,

semaglutida ($< 0.1\%$) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea. En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con el agonista del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.5.10 BOTOX® BTX-A® 50

Expediente : 20004997
Radicado : 20221182863
Fecha : 17/08/2022
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50 U de Toxina Botulínica Tipo A de *Clostridium botulinum*

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: parálisis cerebral, tremor espasticidad, distonías, mioclonias, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.
- Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga
- Otorrinolaringología: tremor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Traumatología/ortopedia: padecimientos espásticos, dolor en espalda cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Los estudios adecuados con dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión _21 allegado mediante radicado 20221182863

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

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

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmos:

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

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

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

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

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

Espasmo Hemifacial:

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

Estrabismo:

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

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

Distonía Cervical:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

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

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

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

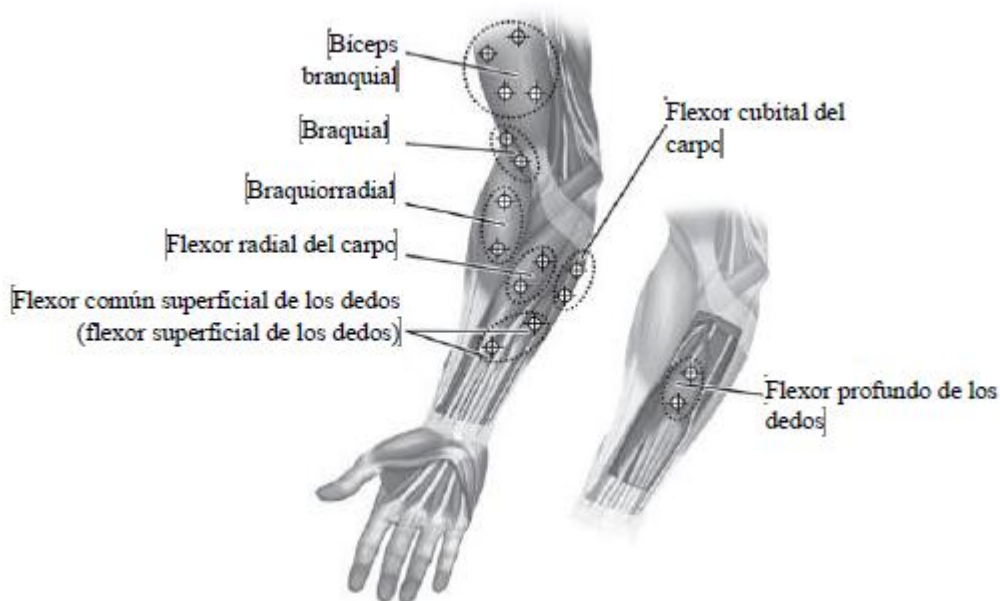
Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

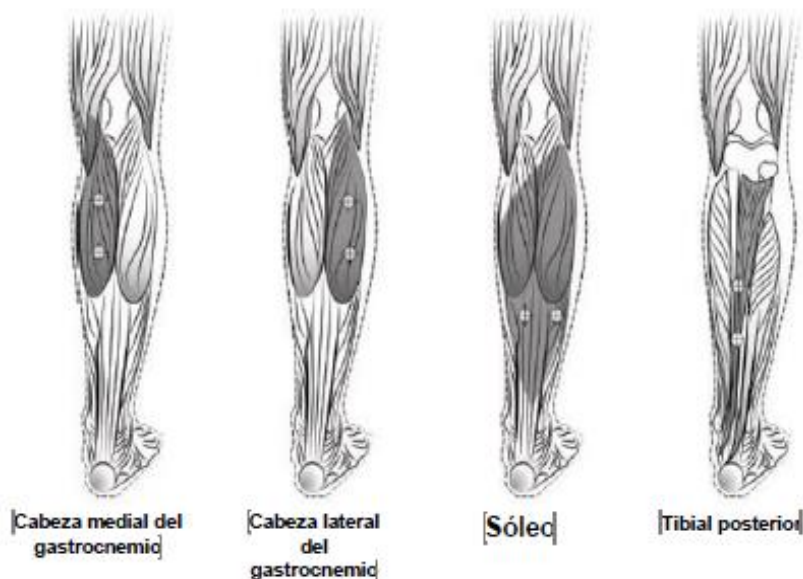


de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

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

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

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



Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

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

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



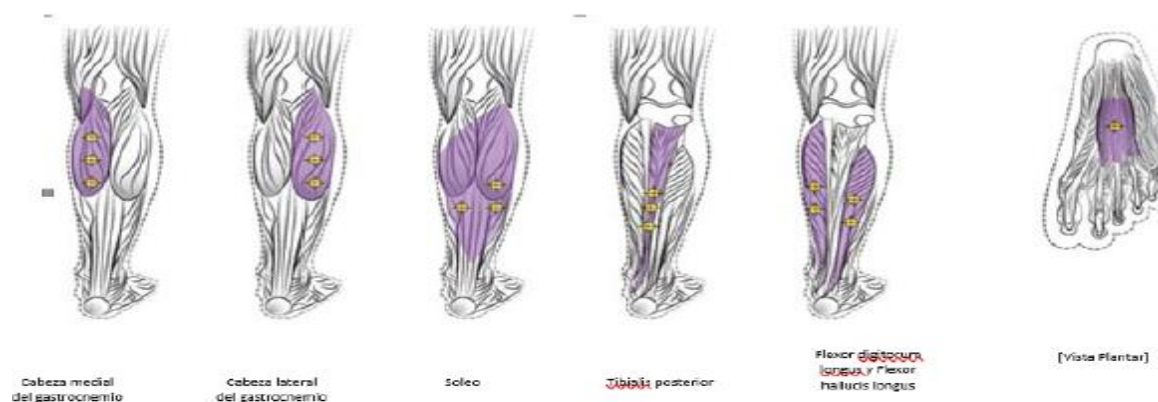
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

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

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

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



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenosoideo. 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenioideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenioideo 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 tiroaritenioideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenioideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo 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 BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo- almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

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

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

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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

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

Vejiga Hiperactiva:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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

Botox® 100 U:

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

Botox® 200 U:

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



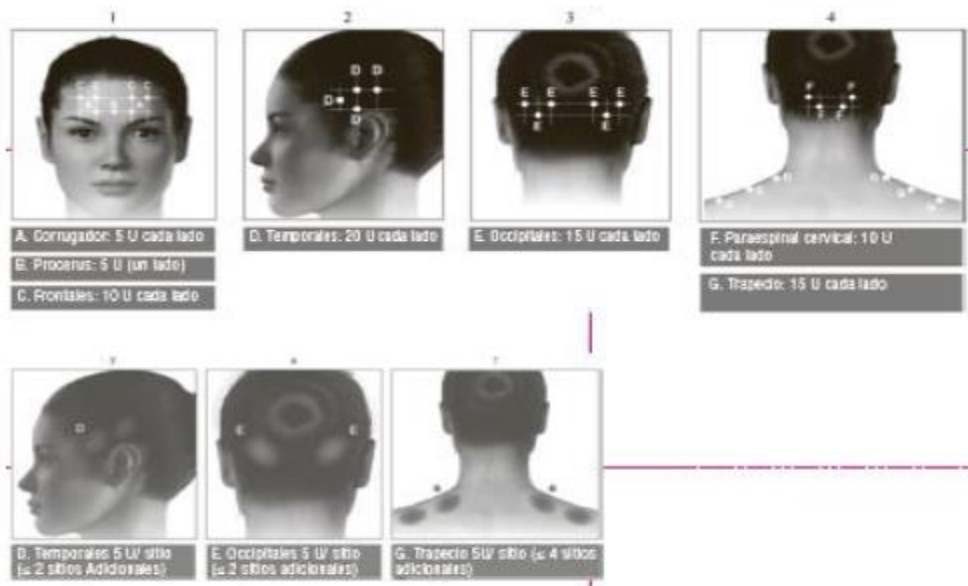
Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

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

Todas las indicaciones

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

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

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

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

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- 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.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: debilidad muscular.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

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

Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX: trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: fatiga, edema periférico.

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

Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos,

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestesia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorcular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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 dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión _21 allegado mediante radicado 20221182863**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

General

BOTOX® 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

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

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

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

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

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

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmó:

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

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

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

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

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

Espasmó Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Distonía Cervical:

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

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

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

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

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

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

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

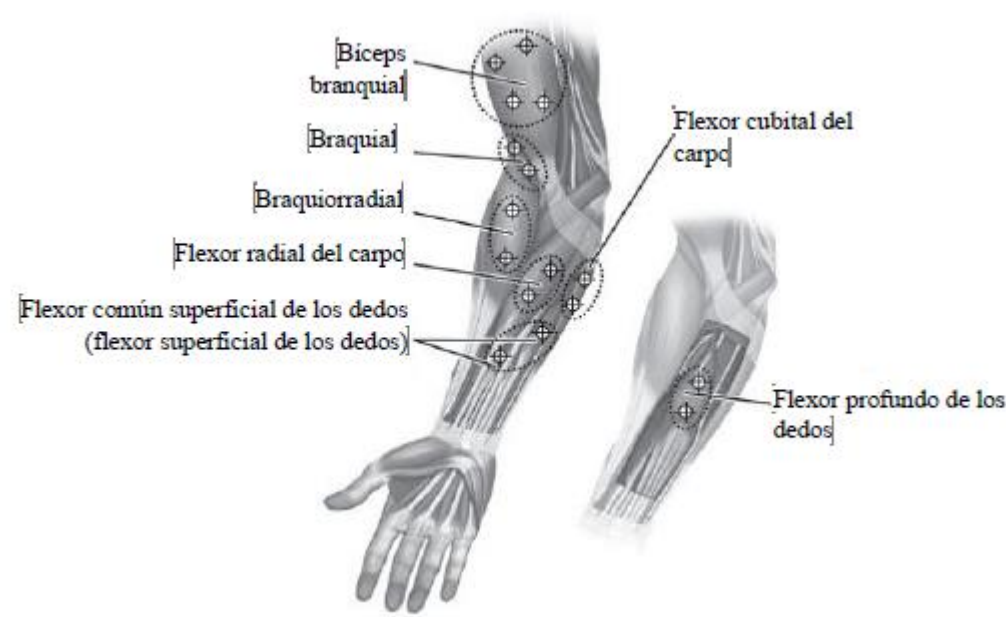
Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

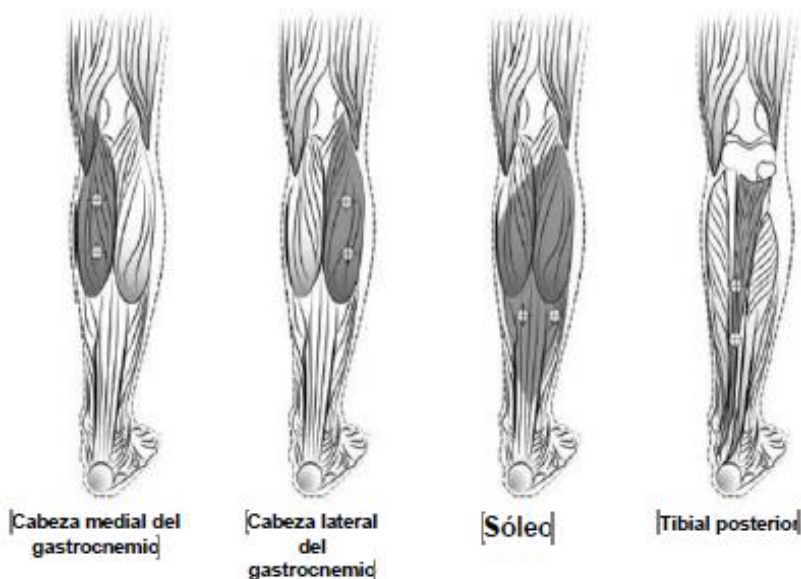


La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

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

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

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



Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

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

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



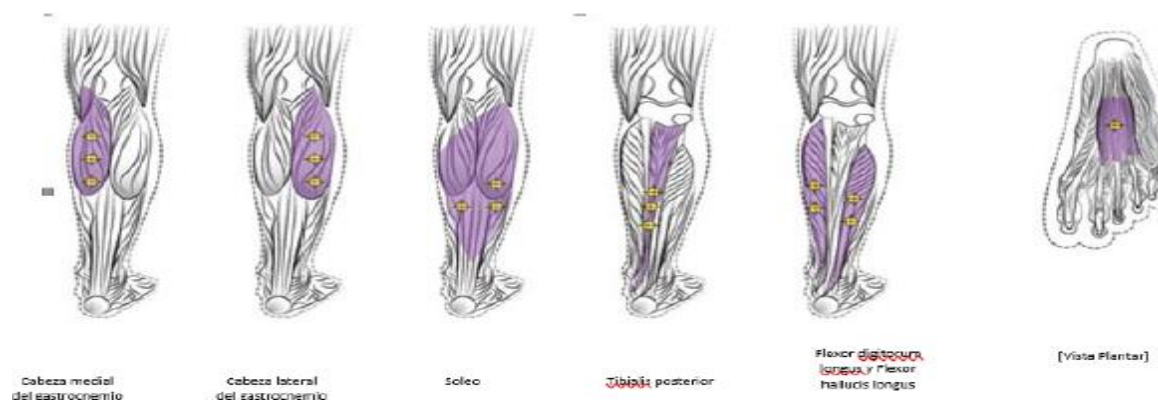
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

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

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

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



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 tiroaritenosoideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenosoideo 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 tiroaritenosoideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hiperhidrosis:

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

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

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

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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

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

Vejiga Hiperactiva:

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

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

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

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

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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

Botox® 100 U:

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

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

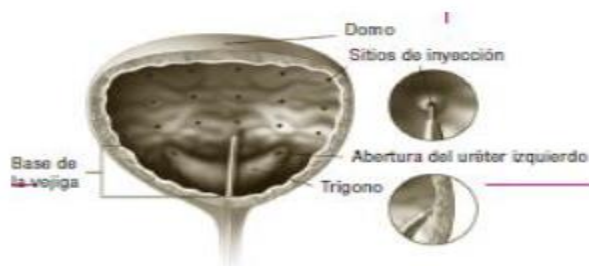


mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

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

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

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



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

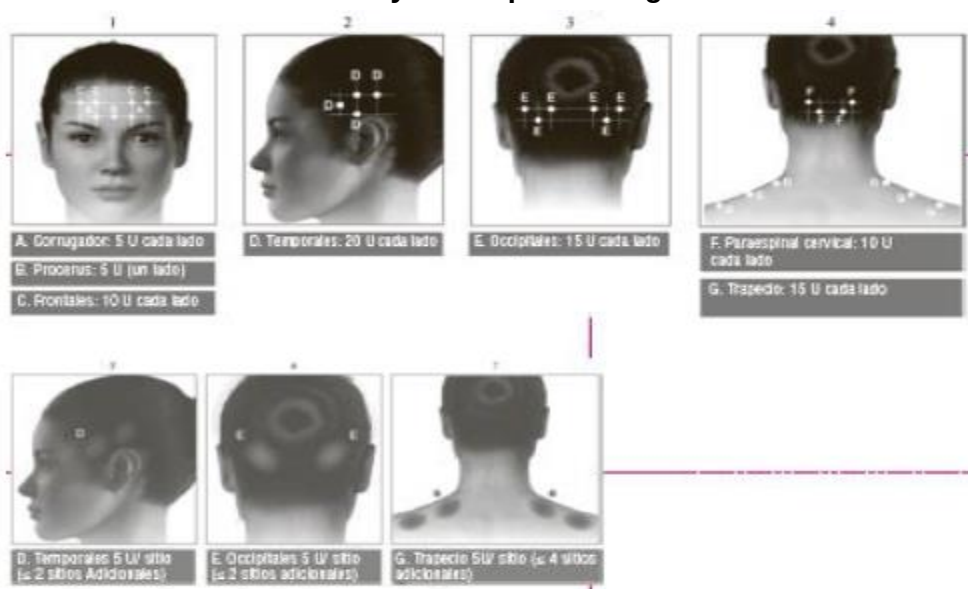
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5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

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

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

Todas las indicaciones

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

-Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

-Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

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

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

**- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
-Uso de orientación EMG según sea apropiado;**

-Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Nuevas reacciones adversas

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: debilidad muscular.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

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

Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX: trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: fatiga, edema periférico.

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

Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17

años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

***PVR elevado no requiere cateterización**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia. **Trastornos oculares:** Común: Ptosis del párpado. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Eritema, tirantez de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Cefalea. **Trastornos oculares:** Muy común: Edema de los párpados. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea. **Trastornos oculares:** Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del parpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

3.5.11 BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20221182931
Fecha : 17/08/2022
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada vial contiene 200 U de Toxina Botulínica Tipo A de *Clostridium botulinum*

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

- Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: parálisis cerebral, tremor espasticidad, distonías,
- Mioclonias, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.
- Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga
- Otorrinolaringología: tremor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Traumatología/ortopedia: padecimientos espásticos, dolor en espalda cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® está contraindicado: En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo a o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis o síndrome de Eaton Lambert, o en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión _21 allegado mediante radicado 20221182931

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

General

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmio:

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

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

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

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

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

Espasmo Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

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

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

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

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

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

Distonía Cervical:

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

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

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

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



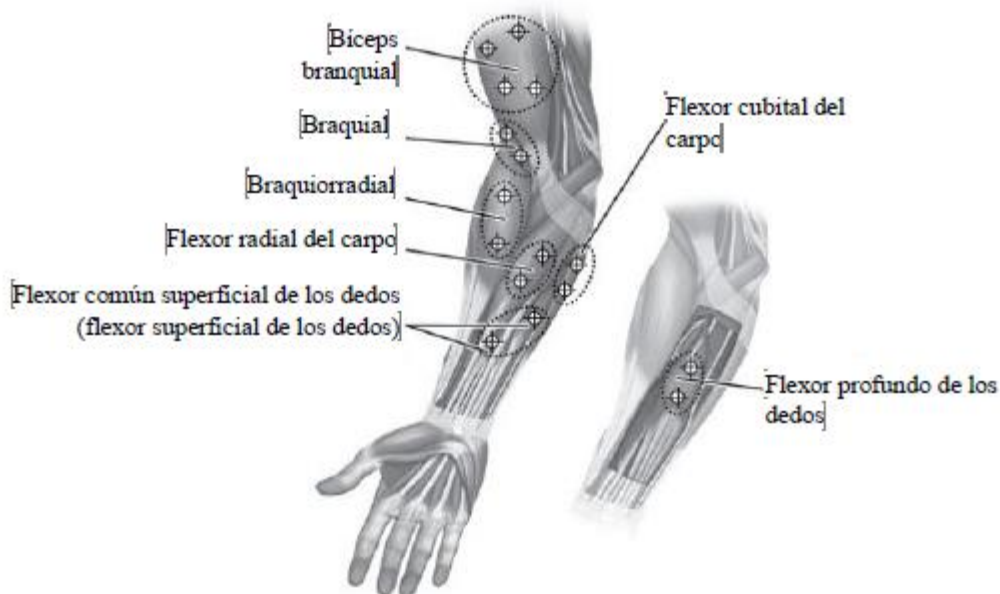
Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores. La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

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

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

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

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



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

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

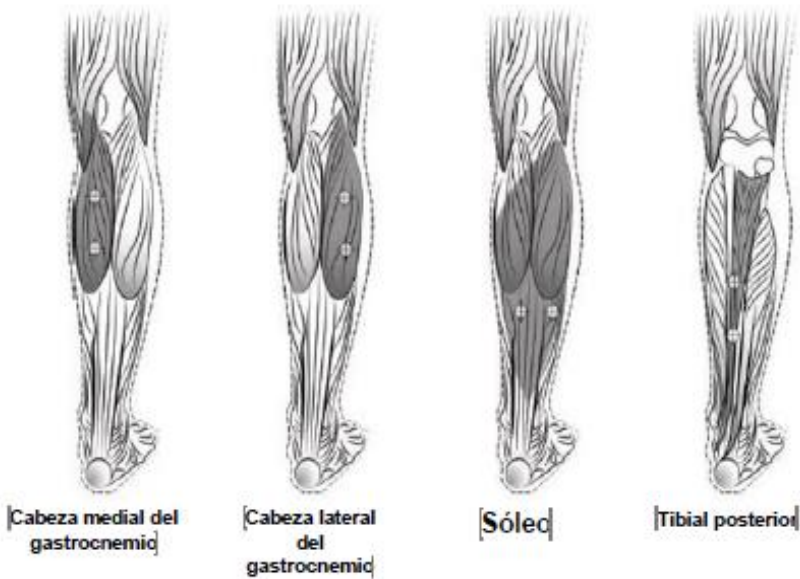
Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

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

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



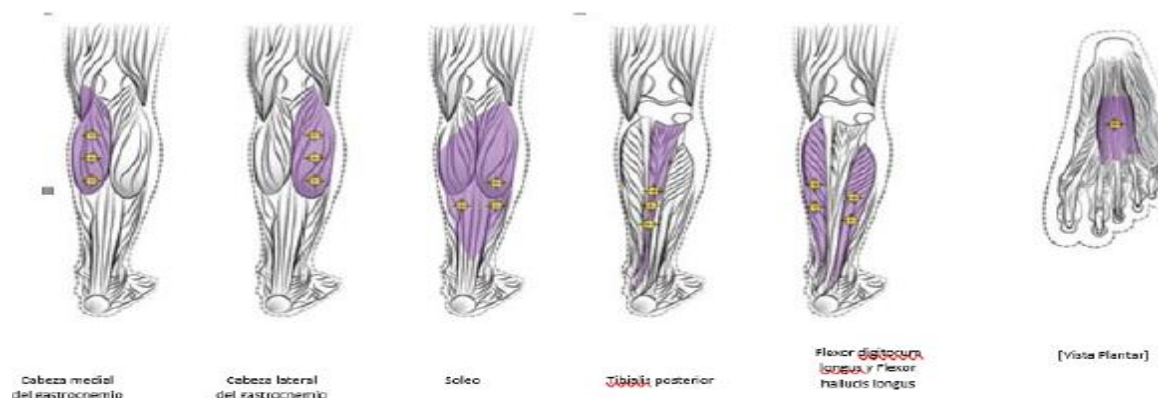
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

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

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

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



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenosoideo. 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenioideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenioideo 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 tiroaritenioideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenioideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo 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 BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo- almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

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

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

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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

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

Vejiga Hiperactiva:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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

Botox® 100 U:

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

Botox® 200 U:

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



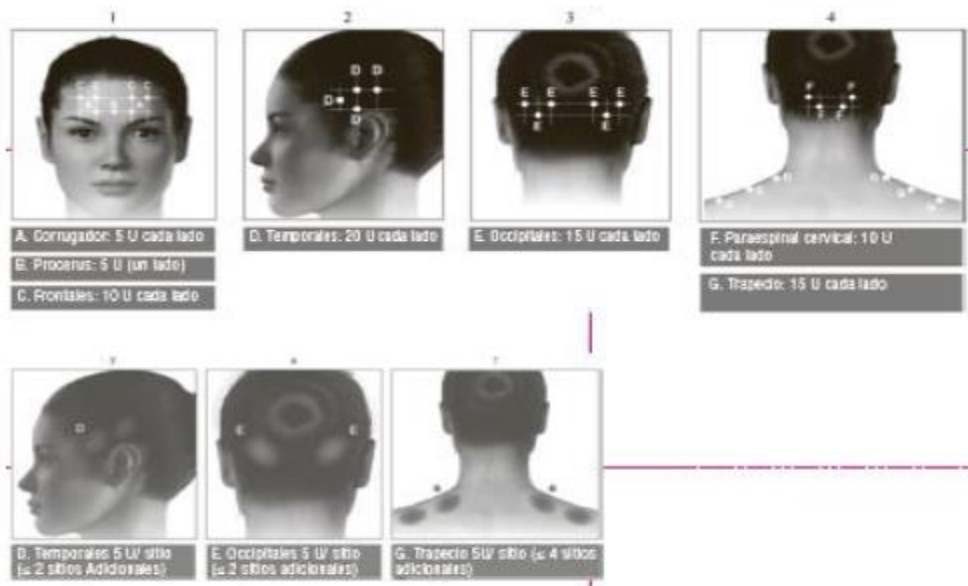
Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

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

Todas las indicaciones

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

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

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

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

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- 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.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: debilidad muscular.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

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

Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX: trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: fatiga, edema periférico.

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

Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos,

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestesia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorcular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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 dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión _21 allegado mediante radicado 20221182931**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

General

BOTOX® 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmó:

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

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

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

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

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

Espasmó Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Distonía Cervical:

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

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

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

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

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

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

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

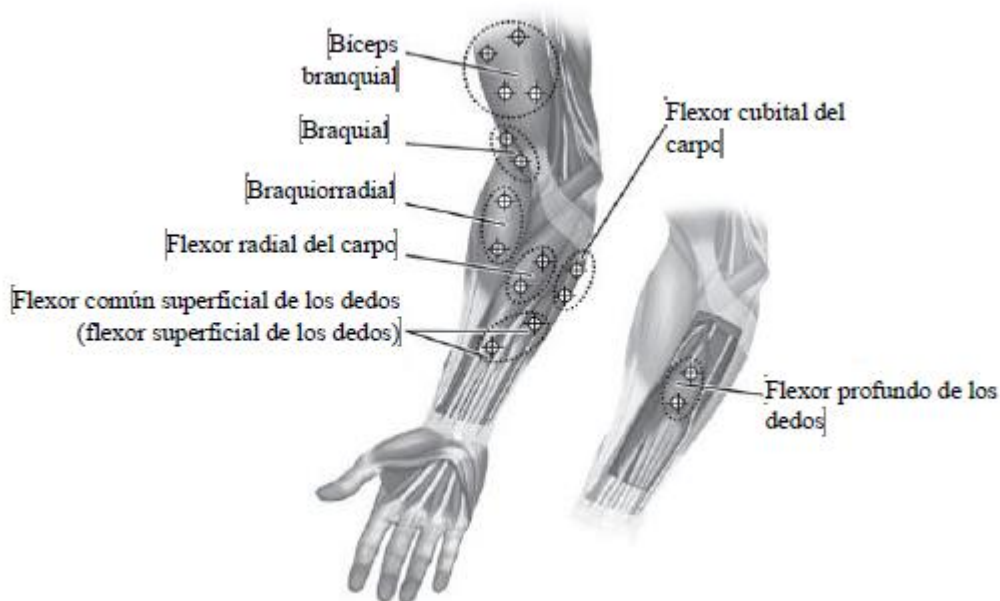
Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

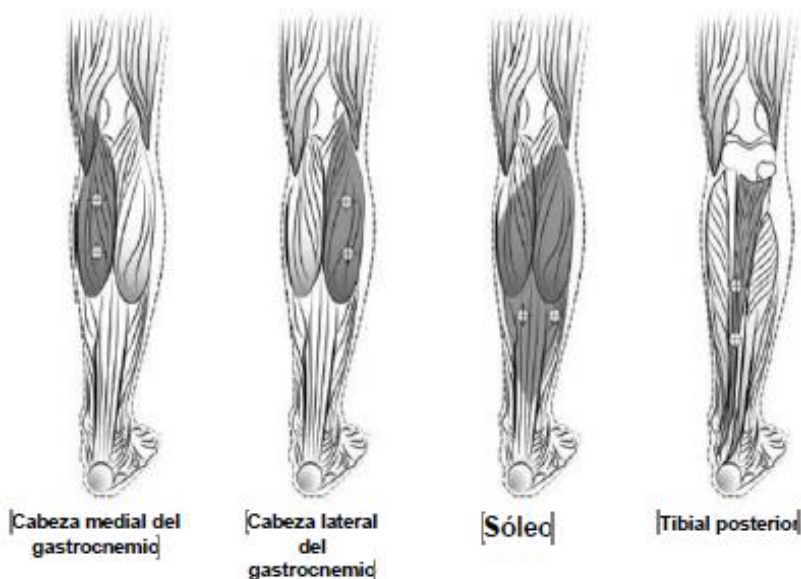


La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

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

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

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



Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

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

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



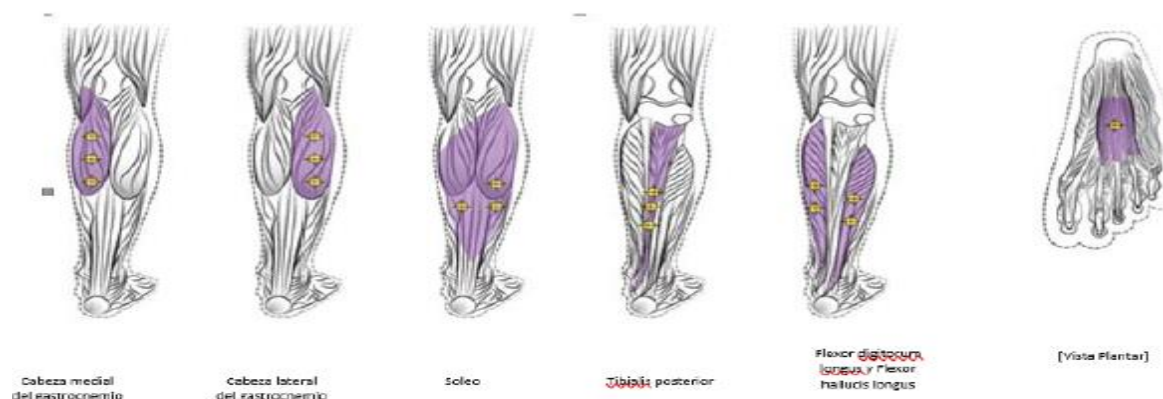
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

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

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

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



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenosoideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 tiroaritenosoideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U

de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenosoideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracriconoideo o retrocriconoideo 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 tiroideo y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hiperhidrosis:

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

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

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

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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

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

Vejiga Hiperactiva:

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

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

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

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

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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

Botox® 100 U:

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

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

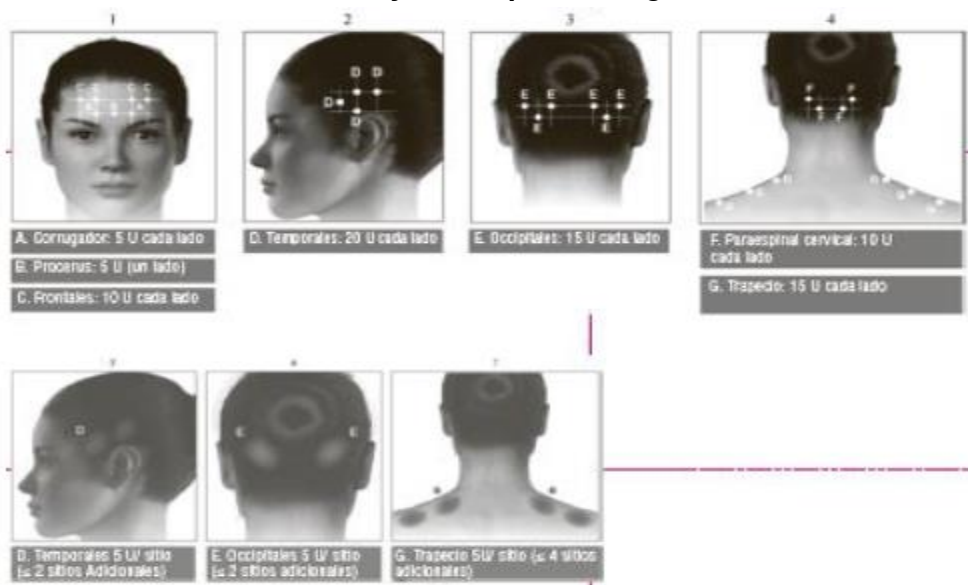
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

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

Todas las indicaciones

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

-Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

-Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

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

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

**- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
-Uso de orientación EMG según sea apropiado;**

-Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Nuevas reacciones adversas

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: debilidad muscular.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

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

Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX: trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: fatiga, edema periférico.

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

Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17

años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia. **Trastornos oculares:** Común: Ptosis del párpado. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Eritema, tirantez de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Cefalea. **Trastornos oculares:** Muy común: Edema de los párpados. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea. **Trastornos oculares:** Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del parpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

3.5.12 BOTOX® 100 U

Expediente : 45122
Radicado : 20221183020
Fecha : 17/08/2022
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada vial contiene 100 U de Toxina Botulínica Tipo A de *Clostridium botulinum*

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

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

Neurología:

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

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

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

Proctología: Fisura anal.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión _21 allegado mediante radicado 20221183020

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

General

BOTOX® 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

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

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmos:

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

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

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

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

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

Espasmo Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Distonía Cervical:

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

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

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

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

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

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

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

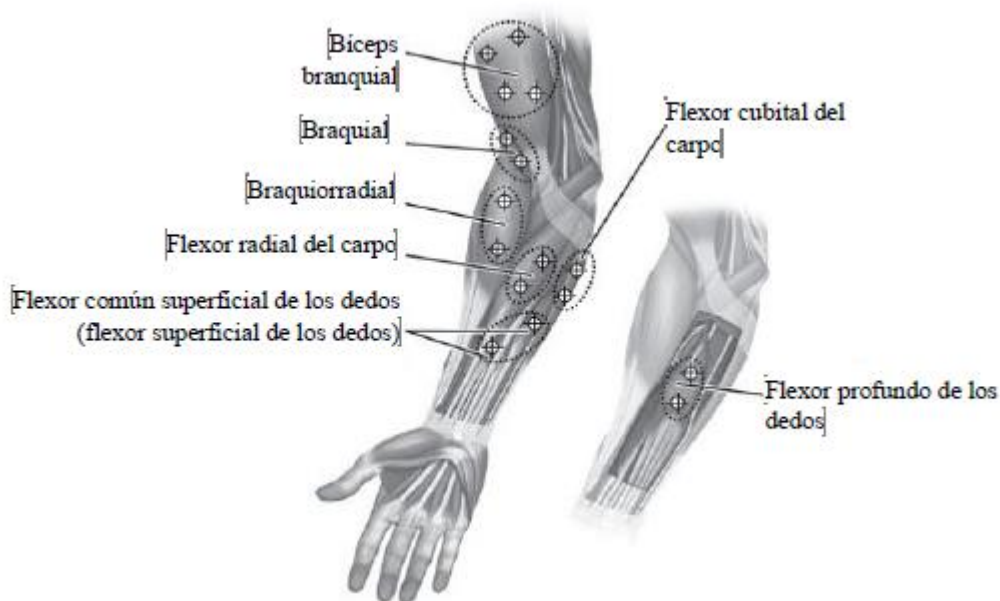
Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

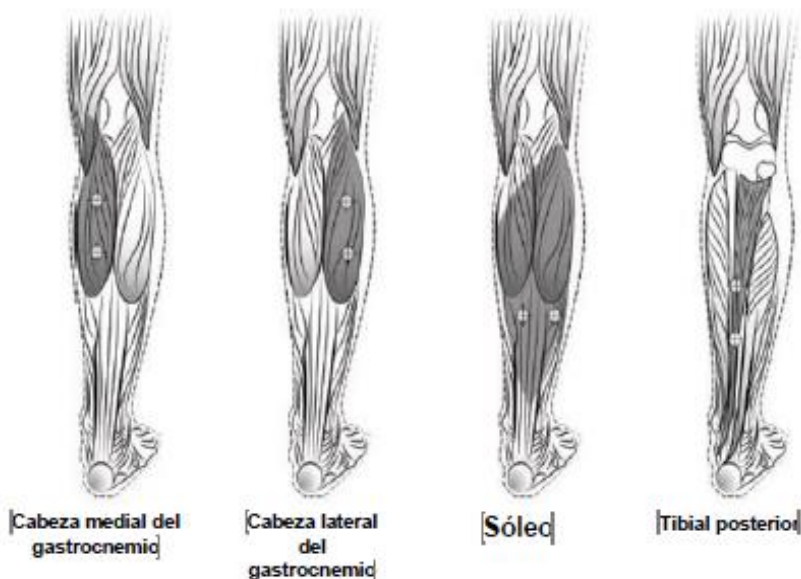


de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

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

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

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



Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

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

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



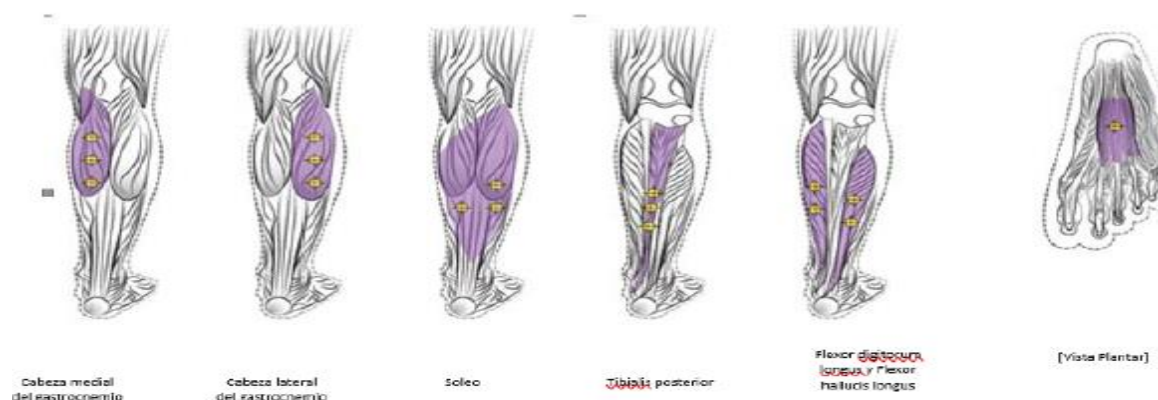
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

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

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

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



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenario. 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenioideo.

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

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

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

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

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

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo- almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

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

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

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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

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

Vejiga Hiperactiva:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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

Botox® 100 U:

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

Botox® 200 U:

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



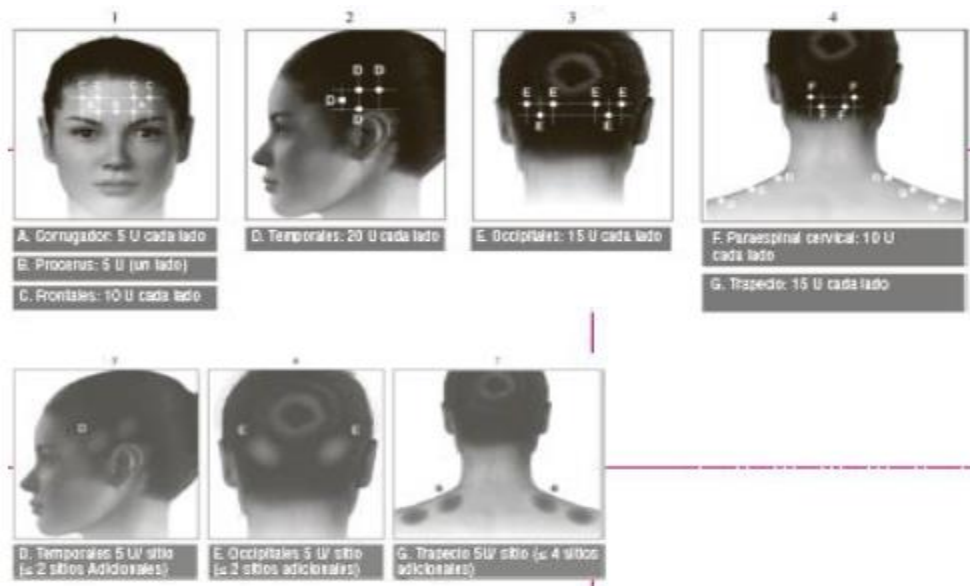
Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

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

Todas las indicaciones

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

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

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

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

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- 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.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: debilidad muscular.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

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

Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX: trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: fatiga, edema periférico.

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

Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos,

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestesia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorcular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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 dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión _21 allegado mediante radicado 20221183020**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

General

BOTOX® 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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmó:

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

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

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

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

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

Espasmó Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Distonía Cervical:

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

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

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

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

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

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

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

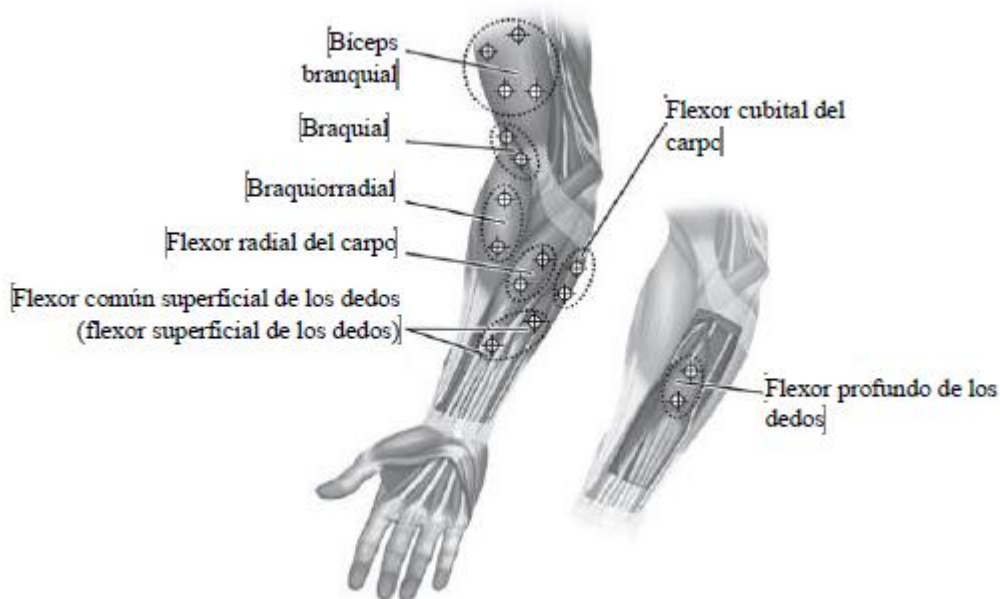
Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

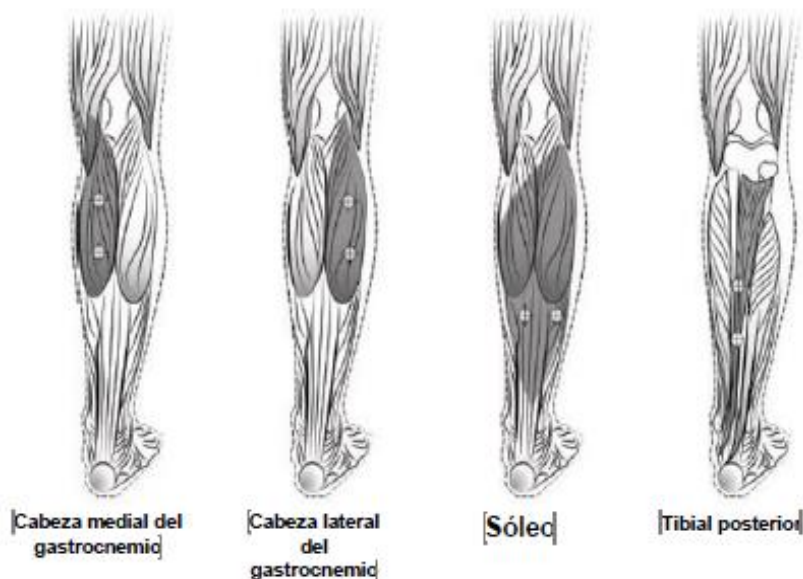


La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

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

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

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



Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

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

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



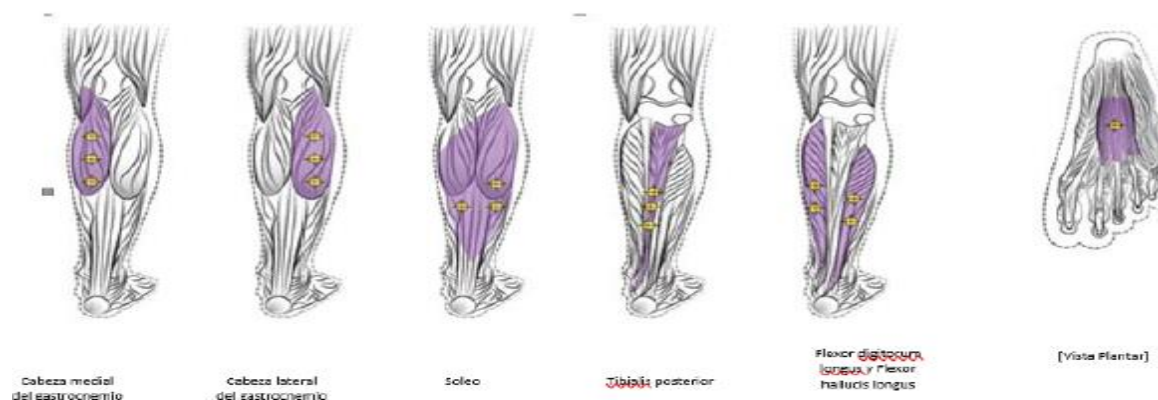
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

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

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

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



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U

de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

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

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana 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 BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hiperhidrosis:

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

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

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

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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

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

Vejiga Hiperactiva:

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

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

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

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

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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

Botox® 100 U:

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

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

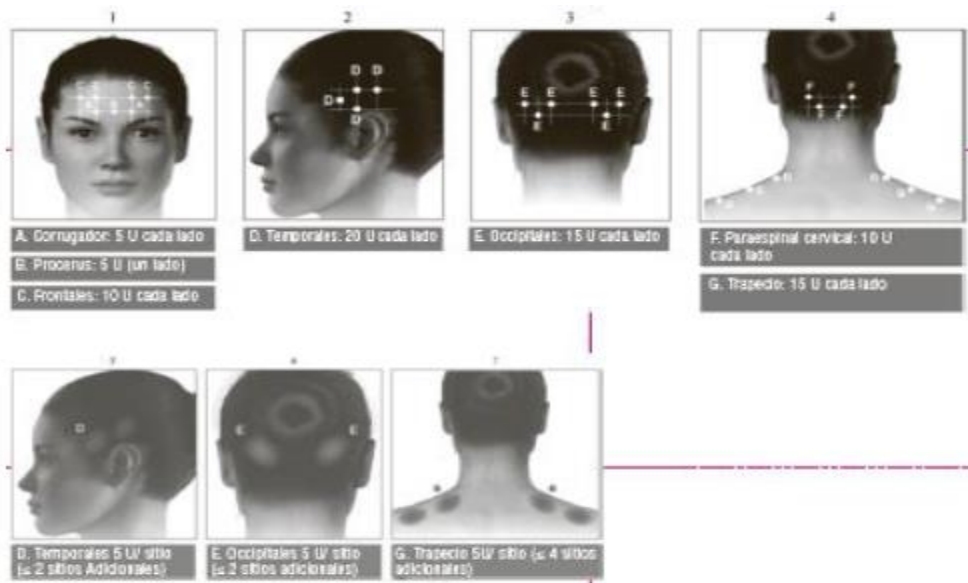
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

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

Todas las indicaciones

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

-Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

-Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

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

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

**- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
-Uso de orientación EMG según sea apropiado;**

-Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Nuevas reacciones adversas

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: debilidad muscular.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

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

Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX: trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular. Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: fatiga, edema periférico.

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

Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17

años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

***PVR elevado no requiere cateterización**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia. **Trastornos oculares:** Común: Ptosis del párpado. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Eritema, tirantez de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Cefalea. **Trastornos oculares:** Muy común: Edema de los párpados. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea. **Trastornos oculares:** Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

3.5.13 PLEGRIDY® 125 MCG

Expediente : 20084464
Radicado : 20211103467
Fecha : 27/05/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 125 mcg de Peginterferón beta-1a

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes. - inicio del tratamiento durante el embarazo. - pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de vía de administración
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto Versión 1 de Mayo de 2021
- Inserto Version 5 de Nov de 2019
- Información para prescribir Versión 6. Mayo de 2021 allegado mediante radicado 20211103467

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar los signos de lesión hepática

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con peginterferon beta-1a por vía subcutánea en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta- 1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membrano proliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemolisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta- 1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica e pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada (véase la sección de Reacciones adversas).

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta- 1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática (véanse las secciones de Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas).

Contenido de sodio

Cada Jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el área de la inyección, enfermedad pseudogripal, fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Necrosis en el sitio de la inyección	Raro
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1a experimentó necrosis en el sitio de cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN). Se reportaron elevaciones de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y de 2% y $<1\%$ de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0,5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente ($<1\%$) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($<1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria)

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización,, se han reportado eventos serios de hipersensibilidaad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos (<1%) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta -1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis eiplépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos.

El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Nueva de vía de administración

Administración subcutánea, administración intramuscular

Nueva dosificación y grupo etario

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

PLEGRIDY® puede ser administrado vía subcutánea (SC) usando una jeringa prellenada o una pluma con jeringa prellenada o vía intramuscular (IM) usando una jeringa prellenada de un solo uso.

La eficacia de peginterferon beta-1a administrado vía subcutánea ha sido demostrada sobre placebo. No hay datos comparativos directos para peginterferon beta-1a frente a interferon beta no pegilado ni información de la eficacia de peginterferon beta-1a después de cambiar de un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de 125 microgramos inyectados por vía subcutánea o intramuscular cada 2 semanas (14 días).

Inicio del tratamiento

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento por vía subcutánea o intramuscular con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Vía subcutánea

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un kit de inicio está disponible conteniendo las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos)

Tabla 1a. Titulación de la dosis para inicio por vía subcutánea

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

Vía intramuscular

Un kit de administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa prellenada.

Los clips de titulación PLEGRIDY® están diseñados para ser usados con la jeringa prellenada son usados para limitar la dosis que es administrada a 63 microgramos (dosis 1 (1/2 dosis), clip de titulación amarillo) y 94 microgramos (dosis 2 (3/4 de dosis), clip de titulación púrpura), para el día 0 y 14, respectivamente. Cada clip de titulación PLEGRIDY® debe ser usado sólo una vez y debe ser descartado junto con la cantidad sobrante de la solución inyectable PLEGRIDY®. Los pacientes deben usar la dosis completa de 125 microgramos (no se requiere clip) desde el día 28 en adelante (cada 14 días).

Tabla 1b. Titulación de la dosis para inicio por vía intramuscular

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Clip de titulación
Dosis 1	Día 0	63	Amarillo
Dosis 2	Día 14	94	Púrpura
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	No se requiere el uso de clips

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas semejantes a la gripe que pueden ocurrir al inicio del tratamiento con los interferones. El uso profiláctico y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o mejorar los síntomas perimentan durante el tratamiento con interferón

El cambio en la vía de administración de subcutánea a intramuscular o viceversa no ha sido estudiado. Según la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se espera que sea necesario ajustar la dosis si se cambia de subcutánea a intramuscular o viceversa.

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

- Si faltaran 7 días o más para la siguiente dosis prevista: se deberá administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de peginterferon beta-1a en un plazo de 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal (ver las secciones de Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Peginterferon beta-1a no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección de Advertencias y precauciones especiales de uso).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada, o por inyección intramuscular usando la jeringa prellenada para administración intramuscular, según sea el caso. Se debe indicar a los pacientes que cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las inyecciones subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo. El sitio usual para inyección intramuscular es el muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada para administración subcutánea PLEGRIDY® está provista con una aguja previamente ensamblada. PLEGRIDY® jeringa prellenada para uso intramuscular es provista con una aguja separada para su administración por esta vía.

La jeringa prellenada subcutánea e intramuscular y la pluma con jeringa prellenada subcutánea son para un solo uso y deben ser desechadas después de su uso.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY® alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar el producto. No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY® si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que mediante radicado No. 20221266762 de fecha 20/12/2022 el interesado presentó desistimiento de la solicitud de modificación al registro sanitario.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 COSENTYX®

Expediente : 20082591
Radicado : 20201185376 / 20211195466 / 20221105187 / 20221156820
Fecha : 27/07/2022
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos.

Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de EII de nueva aparición.

Los pacientes con EII que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx .

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Reacciones adversas:

Otitis externa, infecciones de vías respiratorias bajas, reacciones anafilácticas, cefalea, náusea, dermatitis exfoliativa, fatiga.

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
¹⁾ En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.				
²⁾ Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				
³⁾ RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3.

También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en pacientes adultos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4). Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial) sin que se observaran interacciones.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α , la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes.

Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015243 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.6.10, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto / IPP, NPI 2021-PSB/GLC-1178-s del 31 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20221156820
- Declaración sucinta, NSS 2021-PSB/GLC-1178-s v3.0 del 31 de marzo de 2021. allegado mediante radicado 20221156820

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Auto No. 2022001321 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.10., y lo relacionado con calidad, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de EI de nueva aparición.

Los pacientes con EI que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx .

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Reacciones adversas:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otitis externa, infecciones de vías respiratorias bajas, reacciones anafilácticas, cefalea, náusea, dermatitis exfoliativa, fatiga.

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis



Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
¹⁾ En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.				
²⁾ Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				
³⁾ RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumabicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumabicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3.

También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio realizado en pacientes adultos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4). Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial) sin que se observaran interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α , la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes.

Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:

5.2.0.0.N10

13.1.16.0.N10

La Sala recomienda aprobar el Inserto / IPP, NPI 2021-PSB/GLC-1178-s del 31 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20221156820.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar PGR versión 5.1 del producto Cosentyx. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.2. ENOXPAR® INYECTABLE 60 MG /0.6 ML

Expediente : 19960641
Radicado : 20221156899
Fecha : 27/07/2022
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada por 0,6 ml contiene Enoxaparina sódica equivalente a 6000

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro vascular (ECV) hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

No administre el fármaco por vía intramuscular. El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

Hemorragias: Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.

Hemorragias en ancianos: Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.

Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Peso corporal: En mujeres de bajo peso (< 45 Kg) y hombres de bajo peso (< 57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.

Trombocitopenia inducida por heparina - Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

Anestesia espinal y/o epidural: Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs.

El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica.

La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.

Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilacroides. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones:

Antes de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda suspender la administración de agentes que afecten la hemostasis, a menos que estén estrictamente indicados, tales como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, plicamicina o ácido valproico, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, cuando sea apropiado. Antes de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda suspender la administración de agentes que afecten la hemostasis, a menos que estén estrictamente indicados, tales como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, plicamicina o ácido valproico, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, cuando sea apropiado. No mezclar con otros productos.

Vía de administración: Subcutánea, Intravascular (hemodiálisis)

Dosificación y Grupo etario:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En cirugía ortopédica. Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

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

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: la enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extra-corpórea durante la hemodiálisis: la dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina :5 30 ml/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica está incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20221156899

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM, numeral 3.6.4., en el sentido de allegar PSUR actualizado que permite resolver las dudas con respecto a los aspectos de seguridad, dado que la información allegada refiere que son datos desconocidos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, una vez revisada la versión 1 del PGR para el producto Enoxapar inyectable 60mg, se solicita incluir en la sección de riesgos potenciales el error de medicación y en información faltante el uso en niños y adolescentes.

3.6.3. Taltz

Expediente : 20112702
Radicado : 20221170636
Fecha : 2/08/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80 mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa:

TALTZ está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

TALTZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMES) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o alguno de los excipientes.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa)

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

El tratamiento con TALTZ está asociado a un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.

TALTZ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. Si se desarrollan tales infecciones, hacer un seguimiento estrecho e interrumpir TALTZ si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con TALTZ hasta que la infección se resuelva.

TALTZ no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con TALTZ en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema y urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TALTZ e iniciar la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificados casos de novo o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba TALTZ a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones

TALTZ no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por lo que se considera esencialmente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de TALTZ en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TALTZ en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con TALTZ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección Datos Preclínicos Sobre Seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15.5%) e infecciones del tracto respiratorio superior (16.4%) (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 13) se presentan según la clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las RAMs

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada RAM se basan en los siguientes criterios: 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 ($< 1/10.000$).

Un total de 8953 pacientes han sido tratados con TALTZ durante estudios enmascarados y abiertos en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, y otras enfermedades autoinmunes. De éstos, 6343 pacientes se expusieron a TALTZ durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19772.1 paciente-año.

En psoriasis en placas, se evaluó un total de 3.119 pacientes en ensayos clínicos (2.328 pacientes con ixekizumab).

En artritis psoriásica, se evaluó un total de 678 pacientes en ensayos clínicos (454 pacientes con ixekizumab).

En la espondiloartritis axial (axSpA), (espondilitis anquilosante y espAax no radiográfica) se evaluó un total de 868 pacientes en ensayos clínicos (574 pacientes con ixekizumab)

Tabla 11. Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios post comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe, rinitis, candidiasis oral, conjuntivitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción, eccema

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección
---	----------------	--

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción de TALTZ.

En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25% vs. 14% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (24% vs. 13% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14% vs. 9% para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

Infecciones

En el período controlado por placebo, de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 27.2 % de los sujetos tratados con TALTZ hasta las 12 semanas en comparación con el 22.9 % de los sujetos tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los sujetos tratados con TALTZ y en 3 (0,4 %) de los sujetos tratados con placebo. Las infecciones se notificaron durante todo el período del tratamiento en el 52.8% de los pacientes tratados con TALTZ (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con TALTZ (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Valoración en laboratorio de neutropenia y trombocitopenia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron TALTZ desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron TALZ, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de TALTZ. El 3% de los pacientes expuestos a TALTZ pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre ≥ 75.000 células/mm³ a < 150.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con TALTZ a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con TALTZ tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con TALTZ con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

El 5,2% de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5% (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9% de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de TALTZ en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

Sustratos de citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con fármacos metabolizados por CYP3A4 (p. ej. midazolam), CYP2C9 (p. ej. warfarina), CYP2C19 (p. ej. Omeprazol), CYP1A2 (p. ej. cafeína) o CYP2D6 (p. ej. dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estos fármacos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

TALTZ se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que TALTZ está indicado.

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis.

La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado TALTZ en estas poblaciones de pacientes.

No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Forma de administración Vía subcutánea.

TALTZ se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/jeringa/injector (dispositivo) no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar TALTZ tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado d inserto) se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión V1.0 (01Oct21) allegado mediante radicado No. 20221170636
- IPP versión V1.0 (01Oct21) allegado mediante radicado 20221170636
- Instructivo de uso Versión PA001DACO03

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la Comisión Revisora considera que se debe modificar el texto de la advertencia sobre el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal, así:

- **Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)**
 - **Se han notificado casos de novo o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con ixekizumab. No se recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe suspender el tratamiento con ixekizumab si el paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o presenta una exacerbación de la enfermedad preexistente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.**

Adicionalmente, la Sala considera que se debe ajustar el inserto y la información para prescribir.

Así mismo, revisada la versión 5 del PGR del producto Taltz, se solicita mediante oficio aclarar por qué la información de seguridad presente en el PGR no coincide con la observado en el PSUR adjunto (vease riesgos identificados y potenciales e información faltante). Se solicita allegar el PGR más reciente aplicable a Colombia.

3.6.4. PRIVIGEN 10% (10G/100 ML)

Expediente : 20014500
Radicado : 20211096115 / 20221175053
Fecha : 5/08/2022
Interesado : CSL Behring Colombia, S.A.S.

Composición:

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de al menos 98% IgG)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento reconstitutivo en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.

*PSAF = incapacidad de acumular al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico: ver sección 4.2.).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.
- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Privigen a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente los anticuerpos de los grupos sanguíneos A y B (isoaglutininas A y B). Los datos clínicos con Privigen producido con la etapa IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de O y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV.

El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV.

En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

Privigen se produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno.

Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^β , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



β La frecuencia se calcula en base a los estudios completados antes de la implementación de la etapa de reducción de isoaglutininas por cromatografía de inmutafinidad (IAC) en la fabricación de Privigen.

En un estudio de seguridad posautorización (PASS): "El uso de Privigen y la anemia hemolítica en adultos y niños y el perfil de seguridad de Privigen en niños con PDIC – Un estudio de cohorte observacional basado en hospitales en los EE.UU.", que evaluó los datos de 7.759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica después de la IAC versus 9.439 pacientes que recibieron Privigen identificando 47 casos de anemia hemolítica antes de la IAC (valor basal), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89% en la tasa general de anemia hemolítica probable basada en una tasa de incidencia de 0,11 ajustado para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación de uso de Privigen (valor p unilateral <0,01). Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante los códigos de alta hospitalaria de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 o CIE-10 específicos para la anemia hemolítica. Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada mediante los códigos de alta de la CIE-9 o la CIE10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el estudio de la anemia hemolítica.

Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirubeola, antiparotiditis, y antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

*La dosis está basada en la dosis usada en los estudios clínicos realizados con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Privigen se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión es de 0,3 ml/kg de peso corporal por hora durante aproximadamente 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede ir aumentando de forma gradual hasta 4,8 ml/kg de peso corporal por hora.

En pacientes con inmunodeficiencia primaria que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg de peso corporal por hora, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 7,2 ml/kg de peso corporal por hora.

Si se desea proceder a una dilución antes de la perfusión, Privigen se puede diluir con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115
- Información para prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115
- Declaración sucinta Basada en CCDSV7.0_CCDSV8.0 allegado mediante radicado No. 20211096115

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022004186 del Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de al menos 98% IgG)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento reconstitutivo en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en:

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos.**
- **Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.**

***PSAF = incapacidad de acumular al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.**

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- **Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.**
- **Síndrome de Guillain-Barré.**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico: ver sección 4.2.).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia. Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.
 - En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.
 - En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.
- Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:**

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Privigen a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente los

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anticuerpos de los grupos sanguíneos A y B (isoaglutininas A y B). Los datos clínicos con Privigen producido con la etapa IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV.

El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³

, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Tromboembolia

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV.

En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa. En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

Privigen se produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$), **Frecuentes** ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), **Poco frecuentes** ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), **Raras** ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), **Muy raras** ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^β , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinus, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



β La frecuencia se calcula en base a los estudios completados antes de la implementación de la etapa de reducción de isoaglutininas por cromatografía de inmunoafinidad (IAC) en la fabricación de Privigen.

En un estudio de seguridad posautorización (PASS): "El uso de Privigen y la anemia hemolítica en adultos y niños y el perfil de seguridad de Privigen en niños con PDIC – Un estudio de cohorte observacional basado en hospitales en los EE.UU.", que evaluó los datos de 7.759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica después de la IAC versus 9.439 pacientes que recibieron Privigen identificando 47 casos de anemia hemolítica antes de la IAC (valor basal), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89% en la tasa general de anemia hemolítica probable basada en una tasa de incidencia de 0,11 ajustado para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación de uso de Privigen (valor p unilateral <0,01). Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante los códigos de alta hospitalaria de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 o CIE-10 específicos para la anemia hemolítica. Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada mediante los códigos de alta de la CIE-9 o la CIE10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el estudio de la anemia hemolítica.

Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados,

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



como la vacuna antisarampión, antirrubeola, antiparotiditis, y antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación. En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Acta No. 05 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento. Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

***La dosis está basada en la dosis usada en los estudios clínicos realizados con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.**

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Privigen se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión es de 0,3 ml/kg de peso corporal por hora durante aproximadamente 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede ir aumentando de forma gradual hasta 4,8 ml/kg de peso corporal por hora.

En pacientes con inmunodeficiencia primaria que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg de peso corporal por hora, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 7,2 ml/kg de peso corporal por hora.

Si se desea proceder a una dilución antes de la perfusión, Privigen se puede diluir con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115 y la información para prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115.

Se solicita allegar el PGR al grupo de registros ajustado teniendo en cuenta la información del PSUR en cuanto se refleja la recategorización del riesgo de la relación de la transfusión con la lesión pulmonar aguda desde información faltante a riesgo potencial importante, se solicita allegar el PGR actualizado así mismo se solicita describir la metodología para informar al paciente sobre los riesgos identificados, potenciales e información faltante.

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

3.6.5. ALBUTEIN 20%

Expediente : 1980854
Radicado : 20221177331
Fecha : 9/08/2022
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial de mL contiene 0,200 mg de Albúmina humana (venosa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

La Albúmina humana al 20% está indicada en:

- Tratamiento del shock secundario a quemaduras, traumatismos, aplastamientos, etc.
- Quemaduras.
- Pancreatitis aguda hemorrágica.
- Colapso tóxico. Síndrome taxi-infeccioso.
- Traumatismo cerebral y edema cerebral.
- Cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipoalbuminemia crónica.
- Distrofia del lactante, shock y colapso.
- Hipoalbuminemia del prematuro y del recién nacido.
- Hipoproteinemia.
- Hiperbilirrubinemia neonatal, administrándose aislada o conjuntamente con la exsangüinotransfusión.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

- Historia de reacción alérgica a los preparados de albúmina.
- Reacción alérgica a esta preparación.
- Todas aquellas condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (Ej.: incremento del volumen sistólico, presión sanguínea elevada) o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardíaca descompensada
 - Hipertensión
 - Varices esofágicas
 - Edema pulmonar
 - Diátesis hemorrágica
 - Anuria renal y post-renal
 - Anemia severa
- Deshidratación (excepto si se administra una cantidad suficiente de fluido de forma simultánea).

Precauciones y advertencias:

Advertencias

En caso de aparecer reacciones alérgicas, deberá pararse inmediatamente la infusión. Si persiste la reacción alérgica, se recomienda un tratamiento adecuado. En reacciones anafilácticas, el tratamiento debe seguir las líneas de la terapia actual de shock.

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana al 20% es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo.

Por ello, cuando se administren concentrados de albúmina, deben tomarse medidas para asegurar la adecuada hidratación del paciente. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Si el volumen necesario de albúmina humana 20% excede los 200 ml, se deben administrar soluciones adicionales de electrolitos para mantener el balance de fluidos normal. Alternativamente la terapia debe continuar con albúmina 5%.

Si deben reponerse grandes volúmenes es necesario realizar controles de la coagulación y del hematocrito. Debe procurarse asegurar una adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y hemátíes). Si el hematocrito

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



desciende por debajo del 30% deben administrarse concentrados de hematíes para mantener la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios tras la infusión de albúmina humana son raros. Reacciones leves tales como enrojecimiento, urticaria, fiebre, náuseas, ceden normalmente de forma rápida cuando disminuye la velocidad de infusión o cuando ésta se suspende.

En casos aislados aparecen reacciones anafilácticas que pueden llegar a producir shock. En estos casos, la infusión debe pararse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto hace referencia también a los patógenos de naturaleza desconocida.

Para reducir el riesgo de transmisión de estos agentes, se lleva a cabo una selección de donantes y donaciones mediante medidas adecuadas y se incluyen procedimientos de eliminación y/o inactivación en el proceso de producción.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albúmina humana con otros productos.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Cuando la albúmina se utiliza en terapia de reposición, la dosis necesaria varía en función de los parámetros circulatorios. El valor mínimo para la presión osmótica coloidal es de 20 mmHg (2,7 kPa). Si la albúmina humana se administra para corregir los niveles de albúmina en plasma, la dosis en gramos necesaria se calcula según la fórmula siguiente:

$$[\text{Proteínas totales necesarias (g/l)} - \text{proteínas totales actuales (g/l)}] \times \text{volumen plasmático (l)} \times 2$$

El volumen plasmático fisiológico es aproximadamente de 0,04 l/kg peso corporal.

Como la fórmula es sólo aproximada se recomienda llevar a cabo la monitorización de la concentración proteica.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando sean necesarios volúmenes de reposición elevados o cuando el hematocrito sea inferior al 30%.

Uso pediátrico:

En niños, debe tenerse en cuenta el hecho que el volumen plasmático fisiológico depende de la edad.

Normas para la correcta administración

La albúmina humana está lista para su uso inmediato y es para ser administrada únicamente por infusión intravenosa. La velocidad de infusión debe ajustarse según las circunstancias individuales y la indicación, pero suele establecerse en 1 - 5 ml/min en las soluciones al 20%.

La velocidad de infusión no debe exceder los 30 ml/min en caso de sustitución del plasma. Si se debe administrar un volumen elevado, el producto debe ser conservado a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

Generalmente la solución es clara o ligeramente opalescente.

No utilizar si la solución está turbia o si se ha formado algún depósito.

Una vez abierto el envase, el contenido debe ser administrado inmediatamente.

En ningún caso se aprovechará la fracción que no se haya utilizado ni guardándola en nevera.

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 3052220 allegado mediante radicado No. 20221177331

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición: Cada vial de mL contiene 0,200 mg de Albúmina humana (venosa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

La Albúmina humana al 20% está indicada en:

- Tratamiento del shock secundario a quemaduras, traumatismos, aplastamientos, etc.
- Quemaduras.
- Pancreatitis aguda hemorrágica.
- Colapso tóxico. Síndrome taxi-infeccioso.
- Traumatismo cerebral y edema cerebral.
- Cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipoalbuminemia crónica.
- Distrofia del lactante, shock y colapso.
- Hipoalbuminemia del prematuro y del recién nacido.
- Hipoproteinemia.
- Hiperbilirrubinemia neonatal, administrándose aislada o conjuntamente con la exsanguinotransfusión.

Contraindicaciones:

- Historia de reacción alérgica a los preparados de albúmina.
- Reacción alérgica a esta preparación.
- Todas aquellas condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (Ej.: incremento del volumen sistólico, presión sanguínea elevada) o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anuria renal y post-renal
- Anemia severa
- Deshidratación (excepto si se administra una cantidad suficiente de fluido de forma simultánea).

Precauciones y advertencias:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Advertencias

En caso de aparecer reacciones alérgicas, deberá pararse inmediatamente la infusión. Si persiste la reacción alérgica, se recomienda un tratamiento adecuado. En reacciones anafilácticas, el tratamiento debe seguir las líneas de la terapia actual de shock.

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana al 20% es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo.

Por ello, cuando se administren concentrados de albúmina, deben tomarse medidas para asegurar la adecuada hidratación del paciente. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Si el volumen necesario de albúmina humana 20% excede los 200 ml, se deben administrar soluciones adicionales de electrolitos para mantener el balance de fluidos normal. Alternativamente la terapia debe continuar con albúmina 5%.

Si deben reponerse grandes volúmenes es necesario realizar controles de la coagulación y del hematocrito. Debe procurarse asegurar una adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y hematíes). Si el hematocrito desciende por debajo del 30% deben administrarse concentrados de hematíes para mantener la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

Uso en embarazo y lactancia

La seguridad de la albúmina humana para su uso durante el embarazo no ha sido establecida con ensayos clínicos controlados. Los estudios con animales de experimentación son insuficientes para asegurar su inocuidad con respecto a la reproducción, desarrollo del feto, curso de la gestación y desarrollo peri y postnatal. Sin embargo la albúmina es un constituyente normal de la sangre humana. Por lo tanto, puede ser utilizada durante el embarazo y la lactancia en aquellos casos en los que sea claramente necesaria.

Efectos sobre la conducción y el uso de maquinaria complicada

No hay datos que indiquen que la albúmina humana pueda disminuir la habilidad en la conducción y el uso de máquinas

Incompatibilidades

La albúmina humana no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre total y concentrados de hematíes.

Reacciones adversas:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los efectos secundarios tras la infusión de albúmina humana son raros. Reacciones leves tales como enrojecimiento, urticaria, fiebre, náuseas, ceden normalmente de forma rápida cuando disminuye la velocidad de infusión o cuando ésta se suspende.

En casos aislados aparecen reacciones anafilácticas que pueden llegar a producir shock. En estos casos, la infusión debe pararse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto hace referencia también a los patógenos de naturaleza desconocida.

Para reducir el riesgo de transmisión de estos agentes, se lleva a cabo una selección de donantes y donaciones mediante medidas adecuadas y se incluyen procedimientos de eliminación y/o inactivación en el proceso de producción.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albúmina humana con otros productos.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y Grupo etario:

Posología

En general, la dosis y la velocidad de infusión deben ser ajustadas a las necesidades individuales del paciente.

Cuando la albúmina se utiliza en terapia de reposición, la dosis necesaria varía en función de los parámetros circulatorios. El valor mínimo para la presión osmótica coloidal es de 20 mmHg (2,7 kPa). Si la albúmina humana se administra para corregir los niveles de albúmina en plasma, la dosis en gramos necesaria se calcula según la fórmula siguiente:

[Proteínas totales necesarias (g/l) - proteínas totales actuales (g/l)] x volumen plasmático (l) x 2

El volumen plasmático fisiológico es aproximadamente de 0,04 L/kg peso corporal.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como la fórmula es sólo aproximada se recomienda llevar a cabo la monitorización de la concentración proteica.

Cuando sean necesarios volúmenes de reposición elevados o cuando el hematocrito sea inferior al 30%.

Uso pediátrico:

En niños, debe tenerse en cuenta el hecho que el volumen plasmático fisiológico depende de la edad.

Normas para la correcta administración

La albúmina humana está lista para su uso inmediato y es para ser administrada únicamente por infusión intravenosa.

La velocidad de infusión debe ajustarse según las circunstancias individuales y la indicación, pero suele establecerse en 1 - 5 ml/min en las soluciones al 20%.

La velocidad de infusión no debe exceder los 30 ml/min en caso de sustitución del plasma.

Si se debe administrar un volumen elevado, el producto debe ser conservado a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

Generalmente la solución es clara o ligeramente opalescente.

No utilizar si la solución está turbia o si se ha formado algún depósito.

Una vez abierto el envase, el contenido debe ser administrado inmediatamente.

En ningún caso se aprovechará la fracción que no se haya utilizado ni guardándola en nevera.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto/ información para prescribir versión 3052220 allegado mediante radicado No. 20221177331.

Aprobado PGR versión 3.2 del producto Albutein. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.6. Fluarix ®Tetra

Expediente : 20081484
Radicado : 20221178010
Fecha : 10/08/2022
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna contiene 15 µg de hemaglutinina de cada una de las cepas recomendadas.

Cepas aprobadas SH 2022:

- Cepa de tipo A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 (A/Victoria/2570/2019, IVR-215);
- Cepa de tipo A/Darwin/9/2021 (H3N2) (A/Darwin/9/2021, IVR-228);
- Cepa de tipo B/Austria/1359417/2021 (B/Austria/1359417/2021, BVR-26);
- Cepa de tipo B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje).

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluidos en la vacuna.

Contraindicaciones:

Fluarix Tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de Fluarix Tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe estar precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de eventos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuadas en caso de que surja un evento anafiláctico después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Fluarix Tetra debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Fluarix Tetra no es eficaz contra todas las posibles cepas del virus de la gripe. Fluarix Tetra está destinada a proporcionar protección contra aquellas cepas del virus con las cuales se elaboró la vacuna y contra cepas estrechamente relacionadas.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

Fluarix tetra no debe administrarse por vía intravascular en ningún caso.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar Fluarix Tetra a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse sangrado tras la administración intramuscular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix Tetra en los diferentes grupos de edad se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Datos del ensayo clínico

Adultos

Un estudio clínico con Fluarix Tetra en adultos ha evaluado la incidencia de reacciones adversas en sujetos de ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o Fluarix (N = 1.010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Frecuencia
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareos ¹	Poco frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	Frecuente
Sudoración ²	Frecuente
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia	Frecuente
Dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ²	Frecuente
Hematoma en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹	Poco frecuente

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

Niños de 6 meses a <18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenia y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control.

Un estudio inscribió a niños de 3 a <18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio inscribió niños de 6 a <36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna de control que no era contra la influenza (N = 6.012) (consulte Farmacodinamia).

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se informaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia		
	6 a <36 meses	3 a <6 años	6 a <18 años
Pérdida del apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Irritabilidad/confusión	Muy frecuente	Muy frecuente	N/C
Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Dolor de cabeza	N/C	N/C	Frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náusea, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	N/C	N/C	Frecuente
Erupción ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Mialgia	N/C	N/C	Muy frecuente
Artralgia	N/C	N/C	Frecuente
Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fatiga	N/C	N/C	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	N/C	N/C	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Induración en el lugar de la inyección ²	N/C	Frecuente	Frecuente

N/C=No solicitado en este grupo de edad

N/I=No informada

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

Datos poscomercialización

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes reacciones adversas se han observado con Fluarix y/o Fluarix Tetra durante la vigilancia poscomercialización.

Reacciones adversas	Frecuencia
Linfadenopatía transitoria	Raro
Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas)	Raro
Neuritis, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré ²	Raro
Urticaria, prurito, eritema, angioedema	Raro
Síntomas pseudogripales, malestar	Raro

¹ Tres de las cepas del virus de la gripe presentes en Fluarix están incluidas en Fluarix Tetra.

² Se han recibido informes espontáneos del síndrome de Guillain-Barré luego de la vacunación con Fluarix y Fluarix Tetra; sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

Interacciones:

Fluarix Tetra se puede administrar simultáneamente con las vacunas neumocócicas. Si se administrara Fluarix Tetra junto con otra vacuna inyectable, las vacunas deben administrarse siempre en lugares de inyección distintos.

Luego de la vacunación antigripal, pueden observarse resultados falsos positivos en las pruebas serológicas mediante el método ELISA para el VIH-1, la hepatitis C y especialmente el VLTH-1. Es posible que estos resultados falsos positivos transitorios se deban a reacciones cruzadas de la IgM obtenida con la vacuna. Por este motivo, para un diagnóstico definitivo de infección por VIH-1, hepatitis C o VLTH-1, se requiere un resultado positivo en una prueba confirmatoria específica para cada virus (p. ej., análisis Western blot o inmunotransferencia).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 ml.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los niños de entre 6 meses y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Niños menores de 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños menores de 6 meses de edad.

Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides o en la región anterolateral del muslo (según la masa muscular).

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 GDS03-IP114-2 de noviembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221178010
- Información para Prescribir Versión GDS03-IP114-2 de noviembre de 2021

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 control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y del Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 NITROGENO LÍQUIDO

Radicado : 20221143793 / 20223003575
Fecha : 14/07/2022/ 28/07/2022
interesado : Zully Aranguren / Grupo de Articulación y Apoyo Técnico
de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El grupo de Grupo de Articulación y Apoyo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre si el nitrógeno líquido que se utiliza en las siguientes terapias se considera un medicamento y por tanto requiere de Registro Sanitario y el cumplimiento de especificaciones que garanticen su inocuidad, calidad, seguridad y eficacia. Lo anterior, basado en la solicitud del interesado allegado mediante radicado No. 20221143793.

Los usos del Nitrógeno líquido encontrando que: “el mismo se usa para para congelar y destruir células cancerosas y tejido anormal, para lo cual se aplica nitrógeno líquido o gas argón en procedimientos denominados crioterapia es un tipo de tratamiento local. Es decir, se usa para tratar un lugar específico del cuerpo. La crioterapia se usa para tratar tumores de la piel, además de algunos tumores dentro del cuerpo”

“La crioterapia utiliza la guía por imágenes, un aplicador similar a una aguja llamado criosonda, y nitrógeno líquido o gas argón. El tratamiento crea un frío intenso para congelar y destruir tejido enfermo, incluyendo las células cancerosas. Los médicos utilizan la crioterapia para tratar varias condiciones de la piel, como así también tumores adentro del hígado, los riñones, los huesos, los pulmones y los senos”.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto del Acta No. 03 de 2010 de la SEMPB, numeral 2.10.21.

3.7.2. CRITERIOS PARA LA APROBACION DE INDICACIONES

Radicado : 20221132628
Fecha : 17/07/2022
Interesado : Rubby Aristizábal / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se le resuelvan las siguientes inquietudes:

1. ¿Existe un lineamiento al interior del INVIMA por medio del cual, se disponga la estructura u orden en la redacción de la indicación de un medicamento nuevo, que permita identificar qué tipo de indicaciones se recomienda aprobar y cuáles no?
2. ¿Cuáles son los requerimientos básicos que debe tener una indicación de un medicamento nuevo para que su Despacho la recomiende aprobar?
3. ¿Cuál es el fundamento que utiliza su Despacho para recomendar que se apruebe la indicación de un medicamento nuevo?
4. ¿Dentro de los criterios para recomendar la aprobación de una indicación de un medicamento nuevo, su Despacho utiliza como referencia las indicaciones autorizadas para el producto por la autoridad competente de los países de referencia consagrados en el Parágrafo 2° del Artículo 27 del Decreto 677 de 1995?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, da respuesta:

1. **¿Existe un lineamiento al interior del INVIMA por medio del cual, se disponga la estructura u orden en la redacción de la indicación de un medicamento nuevo, que permita identificar qué tipo de indicaciones se recomienda aprobar y cuáles no?**

Rta: Antes de dar respuesta a este punto, es necesario recordar la naturaleza de la Sala Especializada de la Comisión Revisora, considerando que al ser un órgano asesor no es de su naturaleza pronunciarse sobre los lineamientos internos particulares del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

El artículo 8 numeral 10.4 del Decreto 2078 de 2012, indica los órganos que son parte del Invima, incluyendo de manera taxativa a la Comisión Revisora en los siguientes términos:

[...] “Artículo 8°.Estructura. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) tendrá la siguiente estructura:
[...]

10.4. Comisión Revisora. “[...].

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Así pues, es el mismo Decreto 2078 de 2012, el que establece la competencia para fijar la estructura y las funciones de la Comisión Revisora en cabeza del Consejo Directivo de la entidad, así:

[...] “Artículo 9°. Funciones del Consejo Directivo. Serán funciones del Consejo Directivo del Invima, de conformidad con lo señalado en el artículo 76 de la Ley 489 de 1998, las siguientes:

[...]

3. Establecer y modificar la composición y funciones de la Comisión Revisora.” [...].

El artículo 29 de esta misma norma dispone la forma como cumplirá sus funciones la Comisión Revisora en los siguientes términos:

[...] “Artículo 29. Otros órganos de asesoría y coordinación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima. La Comisión de Personal, el Comité de Coordinación del Sistema de Control Interno, la Comisión Revisora y demás órganos de asesoría y coordinación que se organicen e integren, cumplirán sus funciones de conformidad con las disposiciones legales y reglamentarias sobre la materia.” [...].

Con base en estas facultades, el Consejo Directivo profirió los Acuerdos 003 de 2014; 005 de 2015; 003 de 2016; 003 de 2017 y 002 de 2019 del Consejo Directivo, que de conformidad con lo establecido en el Decreto 2078 de 2012, tiene la facultad legal de dar reglamento a la Comisión Revisora.

En tal contexto, debemos resaltar que el Decreto 780 de 2016, no modificó ni derogó el Decreto 2078 de 2012; en consideración de ello es la norma actualmente vigente que regula la estructura y funciones del Invima, incluidos sus órganos asesores.

Bajo este entendido, el Invima cuenta con un grupo de expertos externos que, conforman la Comisión Revisora, quien en su condición de órgano asesor técnico-científico (numeral 10.4, artículo 8, Decreto 2078 de 2012), emite conceptos y recomendaciones basados en avances tecnológicos y científicos sobre productos competencia del Instituto, lo que no incluye elaborar lineamientos internos del instituto.

2. ¿Cuáles son los requerimientos básicos que debe tener una indicación de un medicamento nuevo para que su Despacho la recomiende aprobar?

Rta: Deben corresponder a las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos (EC) que demuestran, a criterio de la Sala, eficacia y seguridad

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



favorable para un medicamento nuevo, y debe ser una síntesis de los criterios de inclusión y exclusión establecidos en estos EC.

Adicionalmente, en concordancia con lo expresado en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995, que define las Indicaciones como los “*Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento*”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en las indicaciones no se debe incluir ninguna proclama o atributo que se asocie con efectos terapéuticos consecuencia de los efectos farmacológicos, por ejemplo, “disminución de morbilidad”, ya que puede inducir a una interpretación equívoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica, pues presenta información desbalanceada. Asimismo, la Sala precisa que los resultados o las consecuencias de los tratamientos tampoco deben incluirse en las indicaciones, como por ejemplo: “reducción de riesgo de morbilidad” o “disminución de la mortalidad cardiovascular”.

Además, la información relacionada con los posibles beneficios y riesgos, así como sus tamaños de efecto y contexto, se puede presentar de manera balanceada en apartados diferentes al de “Indicaciones”.

3. ¿Cuál es el fundamento que utiliza su Despacho para recomendar que se apruebe la indicación de un medicamento nuevo?

Rta: Suficiente demostración de eficacia y seguridad, que los beneficios potenciales superen los daños potenciales conocidos y que exista poca incertidumbre al respecto (el grado de incertidumbre depende del número de pacientes, tiempo de seguimiento y frecuencia de eventos de interés, lo que varía de condición a condición y de fármaco a fármaco). Así como, medidas de eficacia clínicamente relevantes relacionadas con mejorar cantidad y/o calidad de vida.

Adicionalmente, la Sala considera que la redacción de las indicaciones es una guía importante para el buen uso de los medicamentos en el país y debe reflejar de la manera más clara, precisa y concreta, las características de los pacientes incluidos en los EC que soportan la indicación.

4. ¿Dentro de los criterios para recomendar la aprobación de una indicación de un medicamento nuevo, su Despacho utiliza como referencia las indicaciones autorizadas para el producto por la autoridad competente de los países de referencia consagrados en el Parágrafo 2° del Artículo 27 del Decreto 677 de 1995?

RTA: La Sala emite sus recomendaciones de acuerdo con su leal saber y entender, previa valoración de la eficacia y seguridad demostrada para el nuevo medicamento y puede conceptuar sobre la modificación de las indicaciones propuestas por los

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interesados, conceptos que pueden o no coincidir exactamente con las indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias de referencia.

Siendo las 16:00 del día 10 de mayo de 2023, se da por terminada la sesión. Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB
**Sesiones ordinarias 10, 11, 12, 13 y
14 de abril de 2023**
**Sesión extraordinaria 28 de abril de
2023**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



PAULA CATHERINE LEAL ROJAS

Miembro SEMNNIMB

**Sesiones extraordinaria 5 de mayo 2023 y
ordinarias 8 y 9 de mayo de 2023**

WILLIAM SAZA LONDOÑO

Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ

**Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB**

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29