



**COMISIÓN REVISORA**

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

**ACTA No. 13 DE 2022**

**SESIÓN ORDINARIA 03, 04, 05, 06 Y 07 DE OCTUBRE DE 2022**

**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**
    - 3.3.1. Nueva asociación**
    - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica**
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
    - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
    - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
  - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
  - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
  - 3.8. ACLARACIONES**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

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

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

## **2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB

## **3. TEMAS A TRATAR**

### **3.1 MOLÉCULAS NUEVAS**

#### **3.1.1 Medicamentos de síntesis**

##### **3.1.1.1. REXULTI®BREXPIRAZOL 2 mg tabletas recubiertas con película REXULTI®BREXPIRAZOL 1 mg tabletas recubiertas con película REXULTI®BREXPIRAZOL 3 mg tabletas recubiertas con película REXULTI®BREXPIRAZOL 4 mg tabletas recubiertas con película**

Expediente : 20216957 / 20216984 / 20216994 / 20216997  
Radicado : 20211251724 / 20211251980 / 20211252034 / 20211252071  
Fecha : 26/11/2021  
Interesado : Lundbeck Colombia SAS

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Brexpiprazol
- Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Brexpiprazol

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cada tableta recubierta contiene 3 mg de Brexpiprazol
- Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Brexpiprazol

Forma Farmacéutica: tabletas recubiertas con película

Indicaciones:

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del

Trastorno depresivo mayor (TDM)

Tratamiento de la esquizofrenia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido erupción, angioedema, hinchazón facial, anafilaxia y urticaria.

Precauciones y advertencias:

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración de 10 semanas) en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos (incluyendo risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina), revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de una prueba controlada típica de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo de placebo. El brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia.

Reacciones adversas cerebrovasculares

En las pruebas controladas con placebo con algunos fármacos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo las muertes, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Riesgo suicida

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno depresivo mayor (TDM). Al igual que con otros productos de esta clase, se han reportado ideas e intentos de suicidio relacionados con el uso de brexpiprazol. La estrecha supervisión y el manejo clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo deben acompañar la terapia farmacológica.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluyendo el brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla señales y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo el brexpiprazol, deben ser suspendidos. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, se debe considerar cuidadosamente la posible reintroducción de la terapia farmacológica.

### Discinesia tardía

Se puede desarrollar un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios y discinéticos en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los ancianos, especialmente las mujeres de edad avanzada, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente que está en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar la reducción o interrupción de la dosis. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso pueden surgir después de la interrupción del tratamiento.

### Parámetros metabólicos

#### Hiperglicemia y diabetes mellitus

Se ha notificado Hiperglicemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico deben ser observados para detectar signos y síntomas de Hiperglicemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). La glucosa plasmática en ayunas debe evaluarse antes o poco después del inicio del tratamiento antipsicótico. Durante el tratamiento a largo plazo, los niveles de glucosa plasmática deben ser controlados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa.

#### Aumento de peso y dislipidemia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los fármacos antipsicóticos han sido asociados con cambios metabólicos, incluyendo el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda la monitorización clínica del peso y del perfil lipídico en ayunas al inicio y durante el tratamiento.

#### Hipotensión ortostática y síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, aturdimiento y taquicardia y han sido observadas durante el uso de antipsicóticos, incluyendo el uso de brexpiprazol.

En general, estos riesgos son mayores al comienzo del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con mayor riesgo de desarrollar complicaciones por hipotensión incluyen aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicamentos antihipertensivos, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o anomalías de conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como pacientes que no han sido antipsicóticos. En tales pacientes, se debe considerar el uso de una dosis inicial más baja y una titulación más lenta, y controlar los signos vitales ortostáticos.

#### Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, el brexpiprazol debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que potencialmente reduzcan el umbral de convulsiones. Se han notificado convulsiones durante el uso de brexpiprazol. Las afecciones que reducen el umbral de convulsiones pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 años o más.

#### Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central a los agentes antipsicóticos. Se recomienda el cuidado adecuado al prescribir brexpiprazol para pacientes que experimentarán afecciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, hacer ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, recibir medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o estar sujeto a deshidratación.

#### Disfagia

Se han asociado la dismotilidad y aspiraciones esofágicas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia avanzada de Alzheimer. El Brexpiprazol y otros fármacos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración  
Trastornos del control de impulsos/comportamientos compulsivos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No son usuales las observaciones posteriores a la comercialización relacionados con trastornos del control de impulsos, incluyendo la adicción a las apuestas, en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con antecedentes de trastornos del control de impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben ser monitoreados cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los profesionales de la salud pregunten a los pacientes o a sus guardianes específicamente sobre el desarrollo de trastornos nuevos o mayores de control de impulsos u otros comportamientos compulsivos mientras reciben tratamiento con brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden resultar en daño al paciente y a otros si no son reconocidos.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluyendo los vehículos de motor, hasta que estén seguros de que la terapia con brexpiprazol no los afecta negativamente.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (puntuación de Child-Pugh  $\geq 7$ ) generalmente tienen una mayor exposición al brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM, y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Clases A, B y C de Child-Pugh), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con los sujetos sanos emparejados, aumentó un 24% en la insuficiencia hepática leve, un 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en la insuficiencia hepática grave.

##### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLCr < 60 ml/minuto) tienen una mayor exposición al brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM, y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg) en comparación con los sujetos sanos aumentó en un 68%, mientras que su Cmax no se modificó.

#### Embarazo y lactancia

No se ha establecido el uso seguro de brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, el uso de brexpiprazol en el embarazo, en madres lactantes o en mujeres en edad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fértil requiere que los beneficios del tratamiento sean ponderados frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han encontrado informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en gravedad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los neonatos han requerido apoyo de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto del brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto en humanos. El parto en ratas no se vio afectado por el brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. No se sabe si el brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el medicamento teniendo en cuenta el riesgo de interrupción del medicamento para la madre.

#### Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistémicamente.

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En ensayos a largo plazo, no se identificaron nuevos problemas de seguridad en pacientes de 65 años de edad o mayores con TDM (N = 132) tratados con 1-3 mg de REXULTI como tratamiento complementario a la terapia antidepresiva continua durante 26 semanas. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Sobre la base de los resultados de un ensayo de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), la administración oral una vez al día de brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días) como terapia adjunta en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años, N = 11) con TDM fue comparable a la de los sujetos de menor edad con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo.

#### Otras poblaciones especiales

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requiere ningún ajuste de dosis de brexpiprazol debido al género, la raza o el tabaquismo de un paciente

Reacciones adversas:

Datos de Pruebas clínicas

Datos de pruebas clínicas para el trastorno depresivo mayor

La Tabla muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con 1-3 mg de brexpiprazol + ADT en el grupo tratado y que fueron observados con mayor frecuencia que el placebo.

Tabla. Reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con brexpiprazol y que ocurrieron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en las pruebas clínicas a corto plazo, controladas con placebo, con terapia adyuvante de TDM.

<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Estreñimiento, Boca seca
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Fatiga
<b>Infecciones y contagios</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Nasofaringitis
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Aumento de peso
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Aumento del apetito
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Acatisia, Mareos, Somnolencia, Temblor
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Ansiedad, Insomnio, Inquietud

Pruebas clínicas incluidas (fecha límite de CSR completada el 31 de agosto de 2016): 331-08-211, 331-09-222, 331-10-227, 331-10-228, 331-12-282 y 331-13-214

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Las reacciones adversas que ocurrieron en  $<2\%$  y la diferencia entre brexpiprazol y placebo  $\geq 0,5\%$  a corto plazo, en las pruebas clínicas de terapia adyuvante de TDM controladas con placebo, incluyeron palpitaciones, blefaroespasma, dolor de muelas, hipersecreción salival, infección del tracto urinario, aumento de la prolactina en sangre, disminución del cortisol en sangre, aumento del aspartato aminotransferasa, espasmos musculares, tensión, sudores nocturnos e hipertensión.

#### Reacciones adversas seleccionadas

##### Síntomas extrapiramidales

En los tres estudios de TDM de dosis fija, controlados con placebo de 6 semanas y uno de dosis flexible de 6 semanas, controlados con placebo para pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados con EPS informados, excluyendo los eventos de acatisia, fue del 5% frente al 3% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 8% frente al 3% en los pacientes tratados con placebo.

##### Aumento de peso

En el estudio TDM controlado con placebo a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio en la semana 24 fue de 2,2 kg (N = 349) para el brexpiprazol y 0,8 kg (N = 380) para el placebo. La proporción de pacientes con un aumento  $\geq$  del 7% en el peso corporal fue del 19% (84/440) en el grupo de brexpiprazol y del 8,3% (36/436) en el grupo de placebo y con una disminución del  $\geq$  del 7% en el peso corporal fue del 1,4% (6/441) en el grupo de brexpiprazol y del 4,1% (18/436) en placebo. El aumento de peso condujo a la interrupción en el 0,7% y el 0,2% de los pacientes en los grupos de brexpiprazol y placebo, respectivamente.

En los estudios abiertos a largo plazo de TDM, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la última visita fue de 2,6 kg (N = 2232). La proporción de pacientes con un aumento del  $\geq 7\%$  en el peso corporal en la última visita fue del 22,12% (494/2232) y la proporción de pacientes con una disminución del  $\geq 7\%$  en el peso corporal fue del 3,2% (72/2232). A las 52 semanas, la proporción de pacientes con un aumento del  $\geq 7\%$  en el peso corporal fue del 28,2% (286/1013) y la proporción de pacientes con una disminución del  $\geq 7\%$  en el peso corporal fue del 3,7% (37/1013). El aumento de peso condujo a la interrupción de la medicación del estudio para el 3,8% (84/2240) de los pacientes.

#### Hallazgos de química clínica

##### Glucosa en ayunas

A largo plazo, en el estudio de TDM controlado con placebo, el 7,1% de los pacientes en el grupo de brexpiprazol y el 3,4% de los pacientes en el grupo de placebo tuvieron cambios

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en la glucosa en ayunas, de oscilaron de normal o deteriorado a alto. El cambio medio de la glucosa en ayunas desde el inicio hasta la última visita fue de 1,74 mg/dL y 0,21 mg/dL para el brexpiprazol y el placebo, respectivamente.

En los estudios abiertos de TDM abiertos a largo plazo, el 5,22% de los pacientes con glucosa en ayunas experimentaron un cambio de normal a alto mientras tomaban brexpiprazol, el 24,35% de los sujetos con glucosa en ayunas experimentaron cambios de límite a alto. Combinados, el 9,06% de los pacientes con glucosa en ayunas normal o límite experimentaron cambios a alto en ayunas durante los estudios de TDM a largo plazo. El cambio medio desde el inicio hasta la última visita en los ensayos abiertos a largo plazo fue de 3,53 [2,00] mg/dL.

#### Lípidos en ayunas

A largo plazo, los cambios en la media del estudio controlado con placebo desde el inicio y los cambios en los lípidos están relacionados en la siguiente tabla.

Lípidos en ayunas	Cambio medio desde el inicio (mg/dL)		Turno (%) <i>Normal a alto:</i> colesterol total, LDL, triglicéridos <i>Normal a bajo:</i> HDL	
	Brexpiprazol	Placebo	Brexpiprazol	Placebo
LDL	3.14	0.77	4.8	3.1
HDL	-2.43	-0.74	9	7.3
Colesterol total	3.84	0.87	13.5	9.6
Triglicéridos	13.57	6.59	15.5	12.7

En los estudios abiertos a largo plazo, se informaron cambios en el colesterol en ayunas de normal a alto en 8.65% (colesterol total), 3.20% (colesterol LDL) y cambios de normal a bajo en 13.30% (colesterol HDL) de pacientes que tomaron brexpiprazol. De los pacientes con triglicéridos normales, el 17,26% experimentó cambios a alto y el 0,22% experimentó cambios a muy alto.

Combinados, el 0,61% de los pacientes con triglicéridos en ayunas normales o limítrofes experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas muy altos durante los estudios de TDM a largo plazo. Los cambios medio desde el inicio para el colesterol HDL en ayunas, el colesterol LDL en ayunas, el colesterol en ayunas y los triglicéridos en ayunas hasta la última visita en las pruebas abiertas a largo plazo fueron de -2,13 [-2,00] mg/dL, 1,36 [1,00] mg/dL, 0,05 [0,00] mg/dL y 11,46 [8,00] mg/dL, respectivamente.

#### Datos de pruebas clínicas para la esquizofrenia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Tabla muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con 2-4 mg del grupo tratado con brexpiprazol y observados con mayor frecuencia que el placebo.

Tabla. Reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con brexpiprazol y que ocurrieron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en las pruebas clínicas de esquizofrenia controladas con placebo a corto plazo

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes (<math>\geq 1\%</math> y <math>&lt; 10\%</math>)</i>	Diarrea , Náuseas
<b>Investigaciones</b>	
<i>Frecuentes (<math>\geq 1\%</math> y <math>&lt; 10\%</math>)</i>	Aumento de peso, Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
<i>Frecuentes (<math>\geq 1\%</math> y <math>&lt; 10\%</math>)</i>	Dolor de espalda
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuentes (<math>\geq 1\%</math> y <math>&lt; 10\%</math>)</i>	Acatisia, Mareos, Temblor

Pruebas clínicas incluidas (fecha límite de CSR completada el 31 de agosto de 2016): 331-07-203, 331- 10-230, 331-10-231, 331-10-002 y 14644A

En las reacciones adversas ocurridas en  $< 2\%$  y la diferencia entre brexpiprazol y placebo  $\geq 0,5\%$  a corto plazo, las pruebas clínicas de esquizofrenia controladas con placebo incluyeron dolor abdominal superior, caries dental, flatulencia, dolor, aumento de la presión arterial, aumento de los triglicéridos en la sangre, dolor en las extremidades, mialgia, sedación, tos y erupción cutánea.

#### Síntomas extrapiramidales

En los estudios de esquizofrenia de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas para pacientes tratados con brexpiprazol de 2 a 4 mg, la incidencia de eventos relacionados con EPS informados, excluyendo los eventos de acatisia, fue del 12% frente al 10% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia para los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 6% frente al 5% para los pacientes tratados con placebo.

#### Aumento de peso

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios abiertos de esquizofrenia a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la última visita fue de 1,0 kg (N = 1468). La proporción de pacientes con un aumento del  $\geq 7\%$  en el peso corporal en cualquier visita fue del 17,9% (226/1257) y con una disminución del  $\geq 7\%$  en el peso corporal en cualquier visita fue del 8,2% (104/1257). El aumento de peso condujo a la interrupción de la medicación del estudio en el 0,4% (5/1265) de los pacientes.

#### Hallazgos de química clínica

##### Glucosa en ayunas

En los estudios de esquizofrenia abiertos a largo plazo, el 7% de los pacientes con glucosa en ayunas normal experimentaron un cambio de normal a alto mientras tomaban brexpiprazol, el 17% de los sujetos con glucosa en ayunas límite experimentaron cambios de límite a alto. Combinados, el 9% de los pacientes con glucosa en ayunas normal o límite experimentaron cambios a alto en ayunas durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo. El cambio medio desde el inicio de la glucosa en ayunas hasta la última visita en las pruebas abiertas a largo plazo fue de 2,35 [2,00] mg/dL.

##### Lípidos en ayunas

En los estudios abiertos a largo plazo, se informaron cambios en el colesterol en ayunas basal de normal a alto en el 6% (colesterol total), el 3% (colesterol LDL), y los cambios de normal a bajo rondaron el 20% (colesterol HDL) de los pacientes que tomaban brexpiprazol. De los pacientes con triglicéridos normales, el 14% experimentó cambios a alto y el 0,3% experimentó cambios a muy alto. Combinados, el 0,5% de los pacientes con triglicéridos en ayunas normales o limítrofes experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas muy altos durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo. Los cambios medio desde el inicio para el colesterol HDL en ayunas, el colesterol LDL en ayunas, el colesterol en ayunas y los triglicéridos en ayunas hasta la última visita en las pruebas abiertas a largo plazo fueron de 0,89 [1,00] mg/dL, -0,97 [-1,00] mg/dL, 0,05 [0,00] mg/dL y -0,40 [-2,00] mg/dL, respectivamente.

#### Hallazgos adicionales observados en las Pruebas clínicas de esquizofrenia

Las reacciones adversas notificadas en una fase de mantenimiento de 52 semanas de una prueba de retiro aleatorizada controlada con placebo en adultos con esquizofrenia fueron comparables con los resultados reportados de dosis fija a corto plazo para la esquizofrenia.

#### Experiencia post-comercialización

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha notificado la siguiente reacción adversa durante el período posterior a la comercialización con brexpiprazol. Se desconoce la frecuencia de la reacción adversa notificada.

Trastornos del sistema nervioso: Síndrome neuroléptico maligno

Interacciones:

El brexpiprazol es metabolizado predominantemente por CYP3A4 y CYP2D6. Sobre la base de los resultados de las pruebas de interacción farmacológica, la dosificación debe ser ajustada a la mitad de la dosis recomendada para los pacientes administrados con inhibidores potentes de CYP2D6 o CYP3A4.

Sobre la base de las estimaciones del análisis de PK poblacional, se espera que los EC de CYP2D6 que reciben inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 o los PD de CYP2D6 que reciben inhibidores fuertes de CYP3A4 tengan un aumento de aproximadamente 4-5 veces en las concentraciones de brexpiprazol; posteriormente, la dosis de brexpiprazol debe estar acompañada de una reducción de su dosis a 1/4 de la dosis recomendada en estas situaciones.

Si el brexpiprazol se usa concomitantemente con un inductor fuerte de CYP3A4 (es decir, rifampicina), es necesario aumentar la dosis de brexpiprazol al doble y ajustarla aún más en función de la respuesta clínica.

Medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a BREXPIRAZOLE:

Quinidina y otros inhibidores fuertes de CYP2D6

La administración de una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 94%.

Ketoconazol y otros inhibidores fuertes del CYP3A4

La coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol aumentó el AUC de brexpiprazol en un 97%.

Ticlopidina y otros inhibidores del CYP2B6

La coadministración de una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo ningún efecto sobre el brexpiprazol.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Rifampicina y otros inductores del CYP3A4

La coadministración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de brexpiprazol dio lugar a una disminución aproximada del 31% y del 73% en el Cmax y el AUC de brexpiprazol.

### Modificadores del pH del ácido gástrico

La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones (IBP) ampliamente utilizado, con una dosis oral única de brexpiprazol (4 mg) no produjo ningún efecto sobre la absorción de brexpiprazol. Tampoco se espera que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas de los receptores H2, etc.) afecten la absorción de brexpiprazol.

### Posibilidad de que BREXPIPRAZOLE afecte a otros medicamentos

Según los resultados de estudios in vitro, es poco probable que el brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que el brexpiprazol oral (2 mg/día, 5 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), la lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o el bupropión (un sustrato del CYP2B6). El brexpiprazol no afecta la absorción de fármacos que son sustratos del transportador bcrp (rosuvastatina) y del transportador pgP (fexofenadina).

### Viveres

La ingesta de alimentos no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del brexpiprazol.

### Vía de administración: Oral

### Dosificación y Grupo etario: Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada para brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0,5 mg o 1 mg una vez al día. La titulación de la dosis a 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Se debe reevaluar periódicamente para determinar la necesidad continua y la dosis adecuada para el tratamiento.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del brexpiprazol como tratamiento adyuvante en el TDM.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada para el brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia es de 1 mg una vez al día en los días 1 a 4. El rango de dosis objetivo recomendado es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Valore a 2 mg una vez al día en el día 5 hasta el día 7, luego a 4 mg en el día 8 en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Tratamiento de mantenimiento: El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 2 mg/día a 4 mg/día. Se debe reevaluar periódicamente para determinar la necesidad continua de tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica

Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

Inserto e IPP allegado mediante radicado Versión No.5.0 (01-MAR-2020)

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

**1. Para la indicación del tratamiento de la esquizofrenia, no hay suficiente evidencia para concluir sobre el balance beneficio-riesgo toda vez que los resultados de los estudios no son consistentes:**

- Los estudios presentados no tuvieron comparador activo ni suficiente tiempo de seguimiento para evaluar la respuesta adecuada de la enfermedad teniendo en cuenta la cronicidad de la misma.

- En el estudio 14644A, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas versus placebo en el desenlace primario cambio en el puntaje de la escala PANSS.

- En el estudio 331-10-232 en las fases de tamizaje y conversión se reduce notoriamente el número de pacientes seleccionando aquellos que respondieron a brexpiprazol, lo que puede sobreestimar el tamaño del efecto y subestimar los

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



efectos nocivos por el retiro de los no respondedores lo que puede estar asociado a eventos adversos o falta de eficacia.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar para esta indicación estudios clínicos fase III adicionales con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado.

2. Para la indicación “tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno depresivo mayor (TDM)”, no hay suficiente evidencia para concluir sobre el balance riesgo beneficio, toda vez que:

- Teniendo en cuenta que el medicamento fue utilizado en adyuvancia en la depresión mayor asociada o no a otras manifestaciones psiquiátricas secundarias, no existe claridad con respecto a si la adyuvancia del medicamento está dirigida a la enfermedad de base (depresión mayor) o a las manifestaciones asociadas, por lo que no se encuentra una justificación clara para la indicación propuesta.

La Sala considera que el interesado debe allegar, para esta indicación, estudios clínicos adicionales que permitan establecer con mayor claridad la relevancia de la adyuvancia y realizados con mayor tiempo de seguimiento, toda vez que los estudios POLARIS y PYXIS tuvieron una fase B de evaluación de solo 6 semanas.

Adicionalmente, para las dos indicaciones la Sala solicita explicar la inconsistencia en los resultados entre los estudios dado que teniendo diseños similares el tamaño del efecto con dosis mayores es menor que con dosis más bajas.

Igualmente, la Sala considera que el interesado debe sustentar la relevancia clínica del tamaño del efecto de los resultados de los estudios presentados en las dos indicaciones solicitadas.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo brexpiprazol es similar tanto en su estructura química y mecanismo de acción, así como su perfil terapéutico, al principio activo aripiprazol, ya comercializado en Colombia. Esto acorde a lo establecido en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 que dice: “Cuando la nueva entidad química cuyo registro sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero.”

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### **3.1.1.2. RUKOBIA 600MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20200934  
Radicado : 20211073630 / 20221012779 / 20221021579  
Fecha : 21/01/2021  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A  
Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 600 mg de Fostemsavir (como Fostemsavir trometamina).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Rukobia (Fostemsavir), en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 multirresistente para quienes, de otro modo, no es posible establecer un tratamiento antirretroviral supresor, debido a las consideraciones de resistencia, intolerancia o seguridad.

Contraindicaciones:

Rukobia se contraindica en los pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fostemsavir o a cualquier componente de las formulaciones de RUKOBIA.

Rukobia se contraindica en combinación con fuertes inductores del CYP3A incluyendo, pero no limitado a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos), mitotano (antineoplásico), enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos), rifampicina (antimicobacteriano) y la hierba de San Juan (*Hypercurium perforatum*, suplemento herbolario).

Precauciones y advertencias:

- Síndrome de Reconstitución Inmune

En los pacientes infectados con el VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias o el agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones han sido observadas dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la ART. Los ejemplos relevantes son la retinitis por el citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio se debe evaluar sin demora y el tratamiento se debe iniciar cuando sea necesario. También ha sido reportado que ocurren trastornos autoinmunes (tal como la enfermedad de Graves, la

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

- Prolongación del QTc

En los participantes sanos del estudio, ha sido demostrado que una dosis supraterapéutica de RUKOBIA (2400 mg dos veces diariamente) prolonga significativamente el intervalo QTc del electrocardiograma (ver Farmacología Clínica). RUKOBIA se debe usar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, cuando se administra de forma conjunta con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ejemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol) o en los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente relevante. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos.

- Pacientes con infección conjunta con el Virus de Hepatitis B o C

Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con infección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar diligencia particular para iniciar o mantener una terapia efectiva contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar la terapia con el RUKOBIA en los pacientes coinfectados con VIH-hepatitis B.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben el RUKOBIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Si bien ha sido demostrado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Las precauciones para prevenir la transmisión se deben tomar de acuerdo con las guías nacionales.

- Interacciones farmacológicas

Se debe tener precaución con la administración conjunta de medicamentos (recetados y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a temsavir, la fracción activa de fostemsavir o con medicamentos cuya exposición pueda cambiar con el temsavir (ver

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones e Interacciones). El incremento en la exposición a temsavir puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc.

No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas que son sustratos de OATP1B1/3 o de la BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina y fluvastatina) cuando se administran conjuntamente con Rukobia.

Cuando se administró conjuntamente Rukobia con anticonceptivos orales, el temsavir incrementó las concentraciones de etinil estradiol y se recomendó precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos. Las dosis de las terapias basadas en estrógenos, incluyendo los anticonceptivos orales, no deben contener más de 30 µg de etinil estradiol por día en los pacientes que reciben Rukobia.

Reacciones adversas:

- Datos de Estudio clínico

Un total de 620 sujetos infectados con el VIH-1 recibieron al menos una dosis de RUKOBIA como parte de un estudio clínico controlado.

La seguridad y la tolerabilidad de la dosis recomendada de RUKOBIA se evaluaron en un estudio en Fase III, parcialmente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BRIGHTE [205888]) realizado en 371 sujetos adultos con varios tratamientos antirretrovirales previos (ver Estudios Clínicos). En la Cohorte Aleatorizada, 272 sujetos recibieron de forma ciega 600 mg de RUKOBIA dos veces al día (n = 203) o placebo (n = 69), además de su régimen actual en falla, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del Día 8, los sujetos aleatorizados recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una terapia de fondo optimizada (OBT). En la Cohorte No Aleatorizada, 99 sujetos recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una OBT desde el Día 1 en adelante.

Las reacciones adversas a los medicamentos (ADR) identificadas en el estudio clínico en Fase III, que incluyó un total de 370 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de 600 mg de RUKOBIA dos veces al día, se enumeran a continuación según la clase-órgano-sistema de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ), incluyendo reportes aislados. Para muchas de las reacciones adversas a los medicamentos enumerados, no está claro si se relacionan con RUKOBIA o con otros

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmune	Común	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune <sup>1</sup> (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
		Mareo, nefropatía periférica, <sup>2</sup> somnolencia, disgeusia
Trastornos cardiacos	Común	Electrocardiograma con QT prolongado <sup>3</sup> (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea, náusea, dolor abdominal, <sup>4</sup> vómito
	Común	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Común	Transaminasas incrementadas <sup>5,6</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción <sup>7</sup>
	Común	Prurito <sup>8</sup>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Fatiga, astenia
Investigaciones	Común	Creatinina en sangre incrementada <sup>6</sup> , Creatina fosfocinasa incrementada <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Incluye Respuesta Inflamatoria de Reconstitución Inmune del Sistema Nervioso Central y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.  
<sup>2</sup> Incluye neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica.  
<sup>3</sup> Con base en el número de sujetos que cumplieron con los criterios de discontinuación del QTc; todos los reportes fueron asintomáticos.  
<sup>4</sup> Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.  
<sup>5</sup> Incluye incremento de la ALT, incremento de la AST, incremento de las enzimas hepáticas e incremento de las transaminasas.  
<sup>6</sup> Las elevaciones asintomáticas de la creatinina, creatina fosfocinasa y enzimas hepáticas fueron principalmente de grado 1 o 2 y no requirieron la interrupción del tratamiento.  
<sup>7</sup> Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.  
<sup>8</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

- Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se observaron incrementos en la creatina fosfocinasa (CPK) después del tratamiento con Rukobia, que fueron principalmente leves o moderados. Estos cambios rara vez se asociaron con quejas musculoesqueléticas y no se consideran clínicamente relevantes.

Los incrementos clínicamente relevantes en la creatinina sérica han ocurrido principalmente en pacientes con factores de riesgo identificables de función renal reducida, incluyendo antecedentes médicos preexistentes de enfermedad renal y/o medicamentos concomitantes que se sabe que causan incrementos en la creatinina. No se ha establecido una asociación causal entre Rukobia y la elevación de la creatinina sérica.

Se han observado incrementos en la bilirrubina directa (conjugada) después del tratamiento con Rukobia. Los casos de significancia clínica fueron poco comunes y se confundieron por la presencia de eventos comórbidos serios intercurrentes no relacionados con la

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosificación del medicamento del estudio (por ejemplo, sepsis, colangiocarcinoma u otras complicaciones de la co-infección por hepatitis viral). En los reportes restantes, las elevaciones en la bilirrubina directa (sin ictericia clínica) fueron típicamente transitorias, ocurrieron sin incrementos en las transaminasas hepáticas y se resolvieron con la administración continua de RUKOBIA. In vitro, el temsavir y sus metabolitos inhiben OATP1B1 y OATP1B3; dos transportadores bien reconocidos de la bilirrubina directa e indirecta (no conjugada).

Rukobia puede contribuir a elevaciones en la bilirrubina cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos que se sabe que causan hiperbilirrubinemia o cuando se dosifica en pacientes con enfermedad hepática o en quienes de otro modo tienen una actividad reducida de las proteínas de transporte hepático, incluyendo los pacientes con infección por el VIH.

- Datos posteriores a la comercialización

Sin datos disponibles.

Interacciones:

- Efecto de fostemsavir en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se esperan interacciones significativas cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con sustratos del citocromo P450 (CYP), de las uridina difosfato glucuronosil transferasas (UGT), de la glucoproteína P (P-gp), de la proteína de resistencia a múltiples medicamentos (MRP) 2, de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 y de los transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2, con base en los datos in vitro y clínicos de interacción farmacológica.

In vitro, el temsavir no fue un inhibidor clínicamente relevante de otros transportadores, de enzimas principales del CYP o de las UGT (IC<sub>50</sub> > 40 µM). Además, el temsavir no indujo las enzimas del CYP in vitro.

In vitro, temsavir inhibió a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 (IC<sub>50</sub> = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (IC<sub>50</sub> = 12, 35 y 3.5 a 6.3 µM, respectivamente).

Con base en estos datos, se espera que el temsavir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos del OATP1B1/3 o de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina y fluvastatina). Por lo tanto, se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en los datos in vitro, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS 930644 y BMS-646915) inhibieron la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE)1/2K. Sin embargo, es poco probable que esta interacción sea de significancia clínica.

BMS-930644, un metabolito de temsavir, inhibió el CYP3A4, la BCRP, el MATE2K y el OCT1 con valores de IC<sub>50</sub> <10 µM. Sin embargo, como las concentraciones circulantes del BMS-930644 son bajas [C<sub>max</sub> de temsavir aproximadamente de 458 ng/mL (~1 µM) con 600 mg de RUKOBIA dos veces diariamente], son poco probables las interacciones clínicamente significativas.

- Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Temsavir

El temsavir es un sustrato de la P-gp y de la BCRP, pero no del OATP1B1 o del OATP1B3. Su biotransformación a dos metabolitos circulantes, BMS 646915 y BMS-930644, está mediada por esterasas no identificadas (36.1%) y por la enzima CYP3A4 (21.2%), respectivamente. Las exposiciones de temsavir pueden estar influenciadas por los moduladores de la actividad del CYP3A4, de la P-gp y/o de la BCRP. Sin embargo, debido a la vía primaria del metabolismo de la esterasa, se espera que los efectos sean menores que los de los sustratos metabolizados primariamente por parte del CYP3A4. Cuando se administró conjuntamente RUKOBIA con un fuerte inductor del CYP3A, rifampicina, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de temsavir. También pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de temsavir cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con otros fuertes inductores del CYP3A y puede resultar en una pérdida de la respuesta virológica (ver Contraindicaciones).

Rukobia se puede administrar de forma conjunta con fuertes inhibidores del CYP3A4, de la BCRP y/o de la Pgp (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin un ajuste de la dosis, con base en los resultados de los estudios clínicos de interacción farmacológica con cobicistat y ritonavir.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 1. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacción farmacológica o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y/o al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de la eficacia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de temsavir o del Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
<b>Agentes Antivirales del VIH-1</b>		
Inhibidor de entrada: Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C <sub>max</sub> ↑ 13% AUC ↑ 10% C <sub>τ</sub> ↓ 10%  MVC ↔ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 1% C <sub>τ</sub> ↑ 37%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Inhibidor de la Integrasa: Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔  RAL ↔	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Etravirina (ETR) sin inhibidores potenciados de la proteasa	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C <sub>max</sub> ↓ 48% C <sub>t</sub> ↓ 52%  ETR ↔	La etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. Como esta disminución no fue clínicamente relevante, no es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Análogo de los Nucleósidos: Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que la nevirapina disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 1% C <sub>t</sub> ↑ 13%  TDF ↑ AUC ↑ 19% C <sub>max</sub> ↑ 18% C <sub>t</sub> ↑ 28%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir alafenamida	TAF ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el temsavir incremente las

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(TAF)		concentraciones plasmáticas del tenofovir alafenamida sin un efecto clínicamente relevante. Consulte la información de prescripción completa para los medicamentos que contienen TAF cuando se administran conjuntamente.
Potenciador Farmacocinético: Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C <sub>max</sub> ↑ 71% C <sub>t</sub> ↑ 136%	El cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Potenciador Farmacocinético: Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C <sub>max</sub> ↑ 53% C <sub>t</sub> ↑ 44%  RTV ↔	El ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Proteasa: Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C <sub>max</sub> ↑ 68% C <sub>t</sub> ↑ 57%  ATV ↔ RTV ↔	El atazanavir/ritonavir incrementó las concentraciones de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C <sub>max</sub> ↑ 79% C <sub>t</sub> ↑ 124%	El darunavir/cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C <sub>max</sub> ↑ 52% C <sub>t</sub> ↑ 88%  DRV ↔ AUC ↓ 6% C <sub>max</sub> ↓ 2% C <sub>t</sub> ↓ 5%  RTV ↔ AUC ↑ 15% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>t</sub> ↑ 19%	El darunavir/ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administran conjuntamente.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% C <sub>max</sub> ↑ 53% C <sub>t</sub> ↑ 33%  Darunavir ↓ AUC ↓ 6% C <sub>max</sub> ↓ 5% C <sub>t</sub> ↓ 12%  Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C <sub>max</sub> ↑ 14% C <sub>t</sub> ↑ 7%  Etravirina ↔ AUC ↑ 28% C <sub>max</sub> ↑ 18% C <sub>t</sub> ↑ 28%	El darunavir/ritonavir administrado conjuntamente con la etravirina incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un impacto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administra conjuntamente.
<b>Otros Agentes</b>		
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% C <sub>max</sub> ↑ 24%  Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% C <sub>max</sub> ↑ 24%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Metadona	Metadona ↔ R-Metadona AUC ↑ 13% C <sub>max</sub> ↑ 15%  S-Metadona AUC ↑ 15%	No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	$C_{max}$ ↑ 15%	
Antagonistas del Receptor $H_2$ : Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% $C_{max}$ ↑ 1% $C_t$ ↓ 10%	No es necesario un ajuste de la dosis cuando se combina con medicamentos que disminuyen el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinil estradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% $C_{max}$ ↑ 40%	El etinil estradiol no debe exceder los 30 µg diariamente. Se recomienda precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos (ver <i>Advertencias y Precauciones</i> ).
Acetato de Noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% $C_{max}$ ↑ 8%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% $C_{max}$ ↓ 27% $C_t$ ↓ 41%	La rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% $C_{max}$ ↑ 50% $C_t$ ↑ 158%	La rifabutina administrada conjuntamente con el ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% $C_{max}$ ↓ 76%	Puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a RUKOBIA debido a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		<p>temsavir causadas por una fuerte inducción del CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de la rifampicina está contraindicado. Aunque no estudiado, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de otros fuertes inductores del CYP3A4 está contraindicado. Estos incluyen pero no se limitan a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos); mitotano (antineoplásico); enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos); hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>, suplemento herbolario).</p>
<p>Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina</p>	<p>Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% C<sub>max</sub> ↑ 78%</p>	<p>La administración conjunta de <i>RUKOBIA</i> incrementa las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina causadas por OATP1B1/3 y/o la inhibición de la BCRP por parte de temsavir. Use la dosis inicial más baja posible de la rosuvastatina con un monitoreo cuidadoso. Aunque no estudiado, use la dosis inicial más baja posible de otras estatinas que</p>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		son sustratos del OATP1B1/3 y/o de la BCRP con un monitoreo cuidadoso de los eventos adversos asociados al inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Pravastatina	Pravastatina ↑	Aunque no se ha estudiado, no se esperan incrementos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de la pravastatina ya que no es un sustrato de la BCRP. No se anticipa un ajuste de la dosis.
Antivirales de Acción Directa contra el Virus de la Hepatitis C (HCV DAA): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. El temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas del grazoprevir a un grado clínicamente relevante causado por la inhibición del OATP1B1/3 por parte de temsavir. La administración conjunta de RUKOBIA con elbasvir/grazoprevir no está recomendada ya que el incremento en las concentraciones del grazoprevir puede incrementar el riesgo de elevaciones de la ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir	HCV DAA ↑	Aunque no estudiado, el temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir		otros HCV DAA sin un efecto clínicamente relevante. 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<sub>max</sub>=concentración máxima observada, C<sub>t</sub>=concentración al final del intervalo de dosificación.  
\* = Usando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y Administración

La terapia se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Rukobia se puede tomar con o sin alimentos.

Las tabletas de Rukobia se deben tragar enteras, no se deben masticar, triturar o dividir.

Método de Administración

Adultos: La dosis recomendada de Rukobia es de 600 mg por vía oral dos veces al día.

Adolescentes y Niños: Rukobia no se recomienda en niños menores de 18 años de edad debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Edad avanzada: Existen datos limitados disponibles acerca del uso de Rukobia en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis de Rukobia para los pacientes con insuficiencia renal y para aquellos en hemodiálisis.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017562 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20221012779
- Información para prescribir versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20221012779

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.1.1.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada tableta de liberación prolongada contiene 600 mg de Fostemsavir (como Fostemsavir trometamina).

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:**

Rukobia (Fostemsavir), en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 multirresistente para quienes, de otro modo, no es posible establecer un tratamiento antirretroviral supresor, debido a las consideraciones de resistencia, intolerancia o seguridad.

**Contraindicaciones:**

Rukobia se contraindica en los pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fostemsavir o a cualquier componente de las formulaciones de RUKOBIA.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Rukobia se contraíndica en combinación con fuertes inductores del CYP3A incluyendo, pero no limitado a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos), mitotano (antineoplásico), enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos), rifampicina (antimicobacteriano) y la hierba de San Juan (*Hypercurium perforatum*, suplemento herbolario).

**Precauciones y advertencias:**

- **Síndrome de Reconstitución Inmune**

En los pacientes infectados con el VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias o el agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones han sido observadas dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la ART. Los ejemplos relevantes son la retinitis por el citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio se debe evaluar sin demora y el tratamiento se debe iniciar cuando sea necesario. También ha sido reportado que ocurren trastornos autoinmunes (tal como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

- **Prolongación del QTc**

En los participantes sanos del estudio, ha sido demostrado que una dosis supraterapéutica de RUKOBIA (2400 mg dos veces diariamente) prolonga significativamente el intervalo QTc del electrocardiograma (ver Farmacología Clínica). RUKOBIA se debe usar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, cuando se administra de forma conjunta con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ejemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol) o en los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente relevante. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos.

- **Pacientes con infección conjunta con el Virus de Hepatitis B o C**

Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con infección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar diligencia particular para iniciar o mantener una terapia efectiva contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar la terapia con el RUKOBIA en los pacientes coinfectados con VIH-hepatitis B.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben el RUKOBIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Si bien ha sido demostrado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Las precauciones para prevenir la transmisión se deben tomar de acuerdo con las guías nacionales.

- Interacciones farmacológicas

Se debe tener precaución con la administración conjunta de medicamentos (recetados y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a temsavir, la fracción activa de fostemsavir o con medicamentos cuya exposición pueda cambiar con el temsavir (ver Contraindicaciones e Interacciones). El incremento en la exposición a temsavir puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc. No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas que son sustratos de OATP1B1/3 o de la BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina y fluvastatina) cuando se administran conjuntamente con Rukobia.

Cuando se administró conjuntamente Rukobia con anticonceptivos orales, el temsavir incrementó las concentraciones de etinil estradiol y se recomendó precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos. Las dosis de las terapias basadas en estrógenos, incluyendo los anticonceptivos orales, no deben contener más de 30 µg de etinil estradiol por día en los pacientes que reciben Rukobia.

Reacciones adversas:

- Datos de Estudio clínico

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un total de 620 sujetos infectados con el VIH-1 recibieron al menos una dosis de RUKOBIA como parte de un estudio clínico controlado.

La seguridad y la tolerabilidad de la dosis recomendada de RUKOBIA se evaluaron en un estudio en Fase III, parcialmente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BRIGHTE [205888]) realizado en 371 sujetos adultos con varios tratamientos antirretrovirales previos (ver Estudios Clínicos). En la Cohorte Aleatorizada, 272 sujetos recibieron de forma ciega 600 mg de RUKOBIA dos veces al día (n = 203) o placebo (n = 69), además de su régimen actual en falla, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del Día 8, los sujetos aleatorizados recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una terapia de fondo optimizada (OBT). En la Cohorte No Aleatorizada, 99 sujetos recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una OBT desde el Día 1 en adelante.

Las reacciones adversas a los medicamentos (ADR) identificadas en el estudio clínico en Fase III, que incluyó un total de 370 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de 600 mg de RUKOBIA dos veces al día, se enumeran a continuación según la clase-órgano-sistema de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ), incluyendo reportes aislados. Para muchas de las reacciones adversas a los medicamentos enumerados, no está claro si se relacionan con RUKOBIA o con otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmune	Común	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune <sup>1</sup> (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
		Mareo, nefropatía periférica, <sup>2</sup> somnolencia, disgeusia
Trastornos cardiacos	Común	Electrocardiograma con QT prolongado <sup>3</sup> (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea, náusea, dolor abdominal, <sup>4</sup> vómito
	Común	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Común	Transaminasas incrementadas <sup>5,6</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción <sup>7</sup>
	Común	Prurito <sup>8</sup>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Fatiga, astenia
Investigaciones	Común	Creatinina en sangre incrementada <sup>6</sup> , Creatina fosfocinasa incrementada <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Incluye Respuesta Inflamatoria de Reconstitución Inmune del Sistema Nervioso Central y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.  
<sup>2</sup> Incluye neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica.  
<sup>3</sup> Con base en el número de sujetos que cumplieron con los criterios de discontinuación del QTc; todos los reportes fueron asintomáticos.  
<sup>4</sup> Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.  
<sup>5</sup> Incluye incremento de la ALT, incremento de la AST, incremento de las enzimas hepáticas e incremento de las transaminasas.  
<sup>6</sup> Las elevaciones asintomáticas de la creatinina, creatina fosfocinasa y enzimas hepáticas fueron principalmente de grado 1 o 2 y no requirieron la interrupción del tratamiento.  
<sup>7</sup> Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.  
<sup>8</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

- Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se observaron incrementos en la creatina fosfocinasa (CPK) después del tratamiento con Rukobia, que fueron principalmente leves o moderados. Estos cambios rara vez se asociaron con quejas musculoesqueléticas y no se consideran clínicamente relevantes.

Los incrementos clínicamente relevantes en la creatinina sérica han ocurrido principalmente en pacientes con factores de riesgo identificables de función renal reducida, incluyendo antecedentes médicos preexistentes de enfermedad renal y/o medicamentos concomitantes que se sabe que causan incrementos en la creatinina. No se ha establecido una asociación causal entre Rukobia y la elevación de la creatinina sérica.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado incrementos en la bilirrubina directa (conjugada) después del tratamiento con Rukobia. Los casos de significancia clínica fueron poco comunes y se confundieron por la presencia de eventos comórbidos serios intercurrentes no relacionados con la dosificación del medicamento del estudio (por ejemplo, sepsis, colangiocarcinoma u otras complicaciones de la co-infección por hepatitis viral). En los reportes restantes, las elevaciones en la bilirrubina directa (sin ictericia clínica) fueron típicamente transitorias, ocurrieron sin incrementos en las transaminasas hepáticas y se resolvieron con la administración continua de RUKOBIA. In vitro, el temsavir y sus metabolitos inhiben OATP1B1 y OATP1B3; dos transportadores bien reconocidos de la bilirrubina directa e indirecta (no conjugada).

Rukobia puede contribuir a elevaciones en la bilirrubina cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos que se sabe que causan hiperbilirrubinemia o cuando se dosifica en pacientes con enfermedad hepática o en quienes de otro modo tienen una actividad reducida de las proteínas de transporte hepático, incluyendo los pacientes con infección por el VIH.

- Datos posteriores a la comercialización

Sin datos disponibles.

Interacciones:

- Efecto de fostemsavir en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se esperan interacciones significativas cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con sustratos del citocromo P450 (CYP), de las uridina difosfato glucuronosil transferasas (UGT), de la glucoproteína P (P-gp), de la proteína de resistencia a múltiples medicamentos (MRP) 2, de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 y de los transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2, con base en los datos in vitro y clínicos de interacción farmacológica.

In vitro, el temsavir no fue un inhibidor clínicamente relevante de otros transportadores, de enzimas principales del CYP o de las UGT (IC<sub>50</sub> > 40 µM). Además, el temsavir no indujo las enzimas del CYP in vitro.

In vitro, temsavir inhibió a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 (IC<sub>50</sub> = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (IC<sub>50</sub> = 12, 35 y 3.5 a 6.3 µM, respectivamente).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en estos datos, se espera que el temsavir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos del OATP1B1/3 o de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina y fluvastatina). Por lo tanto, se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas.

Con base en los datos *in vitro*, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS 930644 y BMS-646915) inhibieron la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE)1/2K. Sin embargo, es poco probable que esta interacción sea de significancia clínica.

BMS-930644, un metabolito de temsavir, inhibió el CYP3A4, la BCRP, el MATE2K y el OCT1 con valores de IC<sub>50</sub> <10 µM. Sin embargo, como las concentraciones circulantes del BMS-930644 son bajas [C<sub>max</sub> de temsavir aproximadamente de 458 ng/mL (~1 µM) con 600 mg de RUKOBIA dos veces diariamente], son poco probables las interacciones clínicamente significativas.

#### - Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Temsavir

El temsavir es un sustrato de la P-gp y de la BCRP, pero no del OATP1B1 o del OATP1B3. Su biotransformación a dos metabolitos circulantes, BMS 646915 y BMS-930644, está mediada por esterasas no identificadas (36.1%) y por la enzima CYP3A4 (21.2%), respectivamente. Las exposiciones de temsavir pueden estar influenciadas por los moduladores de la actividad del CYP3A4, de la P-gp y/o de la BCRP. Sin embargo, debido a la vía primaria del metabolismo de la esterasa, se espera que los efectos sean menores que los de los sustratos metabolizados primariamente por parte del CYP3A4. Cuando se administró conjuntamente RUKOBIA con un fuerte inductor del CYP3A, rifampicina, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de temsavir. También pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de temsavir cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con otros fuertes inductores del CYP3A y puede resultar en una pérdida de la respuesta virológica (ver Contraindicaciones).

Rukobia se puede administrar de forma conjunta con fuertes inhibidores del CYP3A4, de la BCRP y/o de la Pgp (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin un ajuste de la dosis, con base en los resultados de los estudios clínicos de interacción farmacológica con cobicistat y ritonavir.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 1. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacción farmacológica o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y/o al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de la eficacia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de temsavir o del Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
<b>Agentes Antivirales del VIH-1</b>		
Inhibidor de entrada: Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C <sub>max</sub> ↑ 13% AUC ↑ 10% C <sub>τ</sub> ↓ 10%  MVC ↔ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 1% C <sub>τ</sub> ↑ 37%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Inhibidor de la Integrasa: Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔  RAL ↔	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Etravirina (ETR) sin inhibidores potenciados de la proteasa	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C <sub>max</sub> ↓ 48% C <sub>τ</sub> ↓ 52%  ETR ↔	La etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. Como esta disminución no fue clínicamente relevante, no es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Análogo de los Nucleósidos: Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que la nevirapina disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 1% C <sub>τ</sub> ↑ 13%  TDF ↑ AUC ↑ 19% C <sub>max</sub> ↑ 18% C <sub>τ</sub> ↑ 28%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir alafenamida	TAF ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el temsavir incremente las

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(TAF)		concentraciones plasmáticas del tenofovir alafenamida sin un efecto clínicamente relevante. Consulte la información de prescripción completa para los medicamentos que contienen TAF cuando se administran conjuntamente.
Potenciador Farmacocinético: Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C <sub>max</sub> ↑ 71% C <sub>t</sub> ↑ 136%	El cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Potenciador Farmacocinético: Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C <sub>max</sub> ↑ 53% C <sub>t</sub> ↑ 44%  RTV ↔	El ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Proteasa: Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C <sub>max</sub> ↑ 68% C <sub>t</sub> ↑ 57%  ATV ↔ RTV ↔	El atazanavir/ritonavir incrementó las concentraciones de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C <sub>max</sub> ↑ 79% C <sub>t</sub> ↑ 124%	El darunavir/cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C <sub>max</sub> ↑ 52% C <sub>t</sub> ↑ 88%  DRV ↔ AUC ↓ 6% C <sub>max</sub> ↓ 2% C <sub>t</sub> ↓ 5%  RTV ↔ AUC ↑ 15% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>t</sub> ↑ 19%	El darunavir/ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administran conjuntamente.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% C <sub>max</sub> ↑ 53% C <sub>t</sub> ↑ 33%  Darunavir ↓ AUC ↓ 6% C <sub>max</sub> ↓ 5% C <sub>t</sub> ↓ 12%  Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C <sub>max</sub> ↑ 14% C <sub>t</sub> ↑ 7%  Etravirina ↔ AUC ↑ 28% C <sub>max</sub> ↑ 18% C <sub>t</sub> ↑ 28%	El darunavir/ritonavir administrado conjuntamente con la etravirina incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un impacto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administra conjuntamente.
<b>Otros Agentes</b>		
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% C <sub>max</sub> ↑ 24%  Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% C <sub>max</sub> ↑ 24%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Metadona	Metadona ↔ R-Metadona AUC ↑ 13% C <sub>max</sub> ↑ 15%  S-Metadona AUC ↑ 15%	No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	$C_{max}$ ↑ 15%	
Antagonistas del Receptor $H_2$ : Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% $C_{max}$ ↑ 1% $C_t$ ↓ 10%	No es necesario un ajuste de la dosis cuando se combina con medicamentos que disminuyen el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinil estradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% $C_{max}$ ↑ 40%	El etinil estradiol no debe exceder los 30 µg diariamente. Se recomienda precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos (ver <i>Advertencias y Precauciones</i> ).
Acetato de Noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% $C_{max}$ ↑ 8%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% $C_{max}$ ↓ 27% $C_t$ ↓ 41%	La rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% $C_{max}$ ↑ 50% $C_t$ ↑ 158%	La rifabutina administrada conjuntamente con el ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% $C_{max}$ ↓ 76%	Puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a RUKOBIA debido a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		<p>temsavir causadas por una fuerte inducción del CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de la rifampicina está contraindicado. Aunque no estudiado, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de otros fuertes inductores del CYP3A4 está contraindicado. Estos incluyen pero no se limitan a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos); mitotano (antineoplásico); enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos); hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>, suplemento herbolario).</p>
<p>Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina</p>	<p>Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% C<sub>max</sub> ↑ 78%</p>	<p>La administración conjunta de <i>RUKOBIA</i> incrementa las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina causadas por OATP1B1/3 y/o la inhibición de la BCRP por parte de temsavir. Use la dosis inicial más baja posible de la rosuvastatina con un monitoreo cuidadoso. Aunque no estudiado, use la dosis inicial más baja posible de otras estatinas que</p>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		son sustratos del OATP1B1/3 y/o de la BCRP con un monitoreo cuidadoso de los eventos adversos asociados al inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Pravastatina	Pravastatina ↑	Aunque no se ha estudiado, no se esperan incrementos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de la pravastatina ya que no es un sustrato de la BCRP. No se anticipa un ajuste de la dosis.
Antivirales de Acción Directa contra el Virus de la Hepatitis C (HCV DAA): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. El temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas del grazoprevir a un grado clínicamente relevante causado por la inhibición del OATP1B1/3 por parte de temsavir. La administración conjunta de RUKOBIA con elbasvir/grazoprevir no está recomendada ya que el incremento en las concentraciones del grazoprevir puede incrementar el riesgo de elevaciones de la ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir	HCV DAA ↑	Aunque no estudiado, el temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir		otros HCV DAA sin un efecto clínicamente relevante. 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<sub>max</sub>=concentración máxima observada, C<sub>t</sub>=concentración al final del intervalo de dosificación.  
\* = Usando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Dosificación y Administración**

**La terapia se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.**

**Rukobia se puede tomar con o sin alimentos.**

**Las tabletas de Rukobia se deben tragar enteras, no se deben masticar, triturar o dividir.**

**Método de Administración**

**Adultos: La dosis recomendada de Rukobia es de 600 mg por vía oral dos veces al día.**

**Adolescentes y Niños: Rukobia no se recomienda en niños menores de 18 años de edad debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.**

**Edad avanzada: Existen datos limitados disponibles acerca del uso de Rukobia en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes.**

**Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis de Rukobia para los pacientes con insuficiencia renal y para aquellos en hemodiálisis.**

**Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.**

Acta No. 13 de 2022 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**

**Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020 y la información para prescribir versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020 allegados mediante radicado No. 20221012779.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto RUKOBIA se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos la Sala recuerda al interesado que fue recomendada en Acta 12 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.1.1.9.**

**“La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Fostemsavir es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto”.**

**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**3.1.1.3. FIRIALTA® FINERENONA 20MG TABLETAS  
FIRIALTA® FINERENONA 10MG TABLETAS**

**Expediente : 20222234 / 20224013  
Radicado : 20221027623 / 20221035507**

**Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29**





## MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 04/03/2022  
Interesado : Bayer A.G  
Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Firialta® está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4(por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- con enfermedad de Addison.

Precauciones y advertencias:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Firialta®.

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

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

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

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





#### Medicamentos concomitantes

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

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

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)
- Use Firalta® con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:
- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

#### Insuficiencia renal

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

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ya que la experiencia clínica es limitada (ver sección 'Posología y método de administración'). Continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ya que la experiencia clínica es limitada

#### Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Firalta® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).

#### Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona

##### Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Firalta® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido. Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

#### Toronja

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

#### Toxicidad embriofetal

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

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

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

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) fue hiperpotasemia.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

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

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )

infrecuente ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1 / 1,000$ )

muy infrecuente ( $< 1/10,000$ )

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

<sup>1</sup> Incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia

<sup>2</sup> Incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia

<sup>3</sup> Incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión

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

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Hiperpotasemia

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

##### Interacciones:

##### Efectos de otras sustancias sobre finerenona.

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

##### Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona

##### Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Firalta® con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de finerenona (+

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



531%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  (+ 125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Firalta® con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado.

#### Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico.

#### Inhibidores débiles de CYP3A4

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

#### Toronja

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

#### Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona

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

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

#### Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Firalta®. Debe evitarse el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

-diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona) Firalta® se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra con comitantemente con los siguientes medicamentos:

-suplementos de potasio

-trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol.

Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Método de administración

Uso oral

Las tabletas se pueden tomar con un vaso de agua y con o sin alimentos. Evite tomar Firalta® con toronja o jugo de toronja.

Para los pacientes que no pueden deglutir comprimidos enteros, el comprimido de Firalta® puede triturarse y mezclarse con agua o alimentos blandos, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

Posología

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

Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con Firalta® cuando el potasio sérico sea  $\leq 4.8$  mmol/L. Para la monitorización del potasio sérico.

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

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

Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial. La dosis inicial de Firalta® es:

-20 mg una vez al día si la TFGe es  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

-10 mg una vez al día si la TFGe es  $\geq 25$  a  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe  $<25$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®, medir nuevamente el potasio sérico y la TFG<sub>e</sub>. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Firalta® y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo 'y'4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').

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

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

#### Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día. Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada. La dosis diaria máxima de Firalta® es de 20 mg.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

##### Pacientes con insuficiencia renal

##### Inicio del tratamiento con Firalta®

En pacientes con TFG<sub>e</sub> ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, la dosis inicial de Firalta® es de 10 mg una vez al día.

En pacientes con TFG<sub>e</sub> <25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® y a que la experiencia clínica es limitada.

##### Continuación del tratamiento con Firalta®

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Firalta® y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFG<sub>e</sub> 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. En pacientes con enfermedad renal en

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Firalta®. (Ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente.

Pacientes que toman medicamentos concomitantes

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de Nueva Entidad Química y concesión de la Protección de Datos a la información no divulgada de conformidad con lo establecido por el Decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir e Inserto allegado mediante solicitud inicial CCDS versión 01/27 Oct 2020

**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:

- Responder los requerimientos conceptuados en el Acta 14 de 2021 Numeral 3.1.1.3, por cuanto corresponde al mismo principio activo, soporte clínico y preclínico, indicación y titular.
- Aclarar el nombre comercial del principio activo finerenona, por cuanto en el Acta mencionada aparece: Kerendia® y en la presente solicitud aparece Firalta®, y de acuerdo al Decreto 677 de 1995, artículo 78, parágrafo 1: “no se otorgará registro sanitario a medicamento de igual composición, pero con diferente nombre a favor de un mismo titular”.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Llama la atención a la Sala que el interesado no haya hecho ninguna mención respecto al trámite anterior y cambio de nombre comercial.**

**3.1.1.4. VERQUVO® 10 MG TABLETAS  
VERQUVO® 2.5 MG TABLETAS  
VERQUVO® 5.0 MG TABLETAS**

Expediente : 20222288 / 20222299 / 20224965  
Radicado : 20221027960 / 20221028010/ 20221056336  
Fecha : 07/03/2022  
Interesado : Bayer AG

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat  
Cada tableta contiene 2.5 mg de Vericiguat  
Cada tableta contiene 5.0 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardiaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% 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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

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

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

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia 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:

Acta No. 13 de 2022 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)  $\geq 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe  $< 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> 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 solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS VERSION 1 allegado mediante solicitud inicial
- Información para prescribir versión CCDS VERSION 1 allegada mediante solicitud inicial

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que corresponde a una solicitud sobre la cual la Sala conceptuó

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en las Actas 10 de 2021 numeral 3.1.1.4 y Acta 10 de 2022 SEMNNIMB 3.8.2., a las cuales la Sala remite al interesado y está a la espera de la respuesta.

**3.1.1.5. ISTURISA® 1 MG (OSILODROSTAT)**

Expediente : 20224761  
Radicado : 20221053697  
Fecha : 05/04/2022  
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de Osilodrostat fosfato

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11- desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

#### Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación de intervalos QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

#### Crecimiento tumoral corticotrófico

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

En base a los datos preclínicos, osilodrostat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos una semana tras finalizar el tratamiento. Si se utilizan anticonceptivos hormonales diferentes de la combinación oral de etinilestradiol y levonorgestrel, se recomienda un método barrera de anticoncepción adicional.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de osilodrostat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se debe utilizar Isturisa durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si osilodrostat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Isturisa y durante al menos una semana tras el tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de osilodrostat sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre el ciclo menstrual y una reducción de la fertilidad femenina en ratas.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Isturisa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareo y fatiga y se debe no conducir o utilizar máquinas si aparecen estos síntomas.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal (ver también las secciones 4.2 y 4.4).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas

\* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares.

El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.

\*\* Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce.

Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

#### Poblaciones especiales

##### Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

#### Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo radiarritmias

clínicamente significativas), y - medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo T.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

### Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

### Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Mujeres en edad fértil

En base a los datos preclínicos, osilodrostat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos una semana tras finalizar el tratamiento. Si se utilizan anticonceptivos hormonales diferentes de la combinación oral de etinilestradiol y levonorgestrel, se recomienda un método barrera de anticoncepción adicional.

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de osilodrostat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se debe utilizar Isturisa durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si osilodrostat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Isturisa y durante al menos una semana tras el tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de osilodrostat sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre el ciclo menstrual y una reducción de la fertilidad femenina en ratas.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Isturisa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareo y fatiga y se debe advertir que no deben conducir maquinas si aparecen estos síntomas.

Vía de administración: Oral

## Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

## Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento Si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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
- Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inseto allegado mediante radicado 20221053697

Acta No. 13 de 2022 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 remite al interesado al concepto emitido en el Acta 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1.

**3.1.1.6. ISTURISA® 5 MG (OSILODROSTAT)**

Expediente : 20225269  
Radicado : 20221060362  
Fecha : 12/04/2022  
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Osilodrostat fosfato

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





significativa con precursores de cortisol como 11- desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

#### Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación de intervalos QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

#### Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

#### Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

#### Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil

En base a los datos preclínicos, osilodrostat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos una semana tras finalizar el tratamiento. Si se utilizan anticonceptivos hormonales diferentes de la combinación oral de etinilestradiol y levonorgestrel, se recomienda un método barrera de anticoncepción adicional.

##### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de osilodrostat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se debe utilizar Isturisa durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se desconoce si osilodrostat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Isturisa y durante al menos una semana tras el tratamiento.

#### Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de osilodrostat sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre el ciclo menstrual y una reducción de la fertilidad femenina en ratas.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Isturisa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareo y fatiga y se debe no conducir o utilizar máquinas si aparecen estos síntomas.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal (ver también las secciones 4.2 y 4.4).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas

\* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares.

El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.

\*\* Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce.

Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

#### Poblaciones especiales

##### Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

#### Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo radiarritmias

clínicamente significativas), y - medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo T.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

### Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

### Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Mujeres en edad fértil

En base a los datos preclínicos, osilodrostat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos una semana tras finalizar el tratamiento. Si se utilizan anticonceptivos hormonales diferentes de la combinación oral de etinilestradiol y levonorgestrel, se recomienda un método barrera de anticoncepción adicional.

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de osilodrostat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se debe utilizar Isturisa durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si osilodrostat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Isturisa y durante al menos una semana tras el tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





## Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de osilodrostat sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre el ciclo menstrual y una reducción de la fertilidad femenina en ratas.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Isturisa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareo y fatiga y se debe advertir que no deben conducir maquinas si aparecen estos síntomas.

Vía de administración: Oral

## Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

## Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento Si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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
- Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado 20221060362

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Revisora remite al interesado al concepto emitido en el Acta 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2.**

**3.1.2 Medicamentos biológicos**

**3.1.2.1. LAMZEDE®**

Expediente : 20223484  
Radicado : 20221032639  
Fecha : 18/03/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

- Cada vial contiene 10 mg de Velmanasa alfa

Forma farmacéutica: Polvo para solución para perfusión.

Indicaciones:

Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis.

Contraindicaciones:

Reacción alérgica grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se debe realizar una evaluación periódica de los efectos del tratamiento con velmanasa alfa y considerar la interrupción del tratamiento en los casos en que no se observen beneficios claros.

A medida que el cúmulo de daños en los órganos diana avanza con el tiempo, es más difícil que el tratamiento los revierta o produzca mejorías. Al igual que otros tratamientos enzimáticos sustitutivos, la velmanasa alfa no atraviesa la barrera hematoencefálica. El médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que la administración de velmanasa alfa no afecta a las complicaciones irreversibles (es decir, deformidades esqueléticas, disostosis múltiple, manifestaciones neurológicas y deterioro de la función cognitiva).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes de los estudios clínicos. Cuando se administre velmanasa alfa, se debe disponer del equipo médico apropiado de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



soporte inmediato. Si se producen reacciones alérgicas graves o de tipo anafiláctico, se recomienda la interrupción inmediata del tratamiento con velmanasa alfa y proceder conforme a los estándares médicos vigentes de tratamiento de urgencia.

#### Reacción relacionada con la perfusión

La administración de velmanasa alfa puede causar una RRP, incluida una reacción anafilactoide. Las RRP observadas en los estudios clínicos con velmanasa alfa se caracterizaron por un rápido inicio de los síntomas y fueron de grado leve a moderado.

El manejo de las RRP debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la reducción de la velocidad de perfusión, el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides y/o la interrupción y reanudación del tratamiento con un tiempo de perfusión aumentado. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones subsiguientes en aquellos casos que precisaron tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos, no se premedicó sistemáticamente a la mayoría de los pacientes antes de la perfusión de velmanasa alfa.

Si se producen síntomas tales como angioedema (tumefacción de la lengua o la garganta), obstrucción de las vías respiratorias altas o hipotensión durante o inmediatamente después de la perfusión, se debe sospechar anafilaxia o una reacción anafilactoide. En este caso, se debe considerar apropiado el tratamiento con un antihistamínico y con corticosteroides. En los casos más graves, se debe proceder conforme a los estándares médicos vigentes de tratamiento de emergencia.

Se debe mantener al paciente bajo observación para descartar la aparición de RRP durante una hora o más tiempo después de la perfusión, de acuerdo con el criterio del médico responsable del tratamiento.

#### Inmunogenicidad

Es posible que los anticuerpos intervengan en las reacciones relacionadas con el tratamiento observadas con el uso de velmanasa alfa. Para evaluar esta relación en mayor profundidad, en los casos de aparición de RRP graves o ausencia o pérdida del efecto terapéutico, se debe analizar la presencia de anticuerpos contra velmanasa alfa en estos pacientes. Si el estado del paciente se deteriora durante el TES, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Existe la posibilidad de inmunogenicidad.

En los estudios clínicos exploratorios y pivotaes, en cualquier momento durante el tratamiento, 8 de 33 pacientes (24%) desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa. En un estudio clínico pediátrico en pacientes menores de 6 años, 4 de 5 pacientes (80%) desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa. En este estudio, la prueba de inmunogenicidad se realizó con un método diferente y más sensible

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y, por consiguiente, la incidencia de pacientes que desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa fue superior pero no comparable con los datos de los estudios previos. No se encontró una correlación clara entre los títulos de los anticuerpos (niveles de los anticuerpos IgG contra velmanasa alfa) y la reducción de la eficacia o la aparición de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad. El desarrollo de anticuerpos no ha demostrado afectara la eficacia clínica ni a la seguridad.

#### 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.

#### Contenido de sodio

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

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron aumento de peso (15%), RRP (13%), diarrea (10%), cefalea (7%), artralgia (7%), aumento del apetito (5%) y dolor en las extremidades (5%). La mayoría de estas reacciones adversas no fueron graves. Entre las RRP se encuentran hipersensibilidad en 3 pacientes y reacción anafilactoide en 1 paciente. Estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observó un total de 4 reacciones adversas serias (pérdida de la consciencia en 1 paciente, insuficiencia renal aguda en 1 paciente y escalofríos e hipertermia en 1 paciente). En todos los casos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 incluida a continuación, se muestran las reacciones adversas correspondientes a la exposición de 38 pacientes tratados con velmanasa alfa en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y el término preferido de acuerdo con la convención de frecuencias del sistema MedDRA. Estas se definen como 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 ( $< 1/10000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos en los pacientes con alfa-manosidosis tratados con velmanasa alfa

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
---	-------------------------	-------------------

Acta No. 13 de 2022 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
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad <sup>(1)</sup>	Frecuente
	Reacción anafilactoide <sup>(1)</sup>	Frecuente
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito	Frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Conducta psicótica	Frecuente
	Insomnio inicial	Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Estado confusional	Frecuente
	Pérdida de la consciencia <sup>(2)</sup>	Frecuente
	Síncope	Frecuente
	Temblor	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos oculares</i>	Irritación ocular	Frecuente
	Edema palpebral	Frecuente
	Hiperemia ocular	Frecuente
<i>Trastornos cardiacos</i>	Bradicardia	Frecuente
	Cianosis <sup>(1)</sup>	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Dolor abdominal superior	Frecuente
	Náuseas <sup>(1)</sup>	Frecuente
	Vómitos <sup>(1)</sup>	Frecuente
	Gastritis por reflujo	Frecuente

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Urticaria <sup>(1)</sup>	Frecuente
	Hiperhidrosis <sup>(1)</sup>	Frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Rigidez articular	Frecuente
	Mialgia	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal aguda <sup>(2)</sup>	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Pirexia <sup>(1)</sup>	Muy frecuente
	Dolor en el lugar de inserción del catéter	Frecuente
	Escalofríos <sup>(1)</sup>	Frecuente
	Sensación de calor <sup>(1)</sup>	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
	Malestar general <sup>(1)</sup>	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento de peso	Muy frecuente
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Cefalea secundaria al procedimiento	Frecuente

<sup>(1)</sup> Términos preferidos considerados RRP tal como se describe en la siguiente sección

<sup>(2)</sup> Reacción adversa seleccionada tal como se describe en la siguiente sección

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacción relacionada con la perfusión

Se notificaron RRP (incluidas hipersensibilidad, cianosis, náuseas, vómitos, pirexia, escalofríos, sensación de calor, malestar general, urticaria, reacción anafilactoide e hiperhidrosis) en el 13% de los pacientes (5 de 38 pacientes) de los estudios clínicos. Todas fueron de grado leve o moderado y 2 se notificaron como acontecimientos adversos graves. Todos los pacientes que presentaron RRP se recuperaron.

##### Insuficiencia renal aguda

En los estudios clínicos, un paciente presentó insuficiencia renal aguda que se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento del estudio. La insuficiencia renal aguda fue de grado moderado, por lo que llevó a la interrupción temporal del tratamiento del estudio, y se resolvió por completo en un plazo de 3 meses. El tratamiento concomitante prolongado con dosis altas de ibuprofeno se constató como un factor contribuyente potencialmente causal de la aparición del acontecimiento.

##### Pérdida de la consciencia

En un paciente, se notificó una pérdida de la consciencia con recuperación al cabo de pocos segundos, que se consideró relacionada con el tratamiento del estudio. El paciente recibió una perfusión salina en un ámbito hospitalario y fue dado de alta a continuación tras un

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



periodo de observación de 6 horas. El paciente posteriormente presentó convulsiones epilépticas que no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

#### Población pediátrica

Niños menores de 6 años de edad

Un total de 5 pacientes con alfa-manosidosis menores de 6 años recibieron velmanasa alfa en un estudio clínico. El perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios previos, con acontecimientos adversos similares en cuanto a frecuencia, tipo e intensidad.

Niños de entre 6 y 17 años de edad

El perfil de seguridad de velmanasa alfa en los estudios clínicos en los que participaron niños y adolescentes fue similar al observado en los pacientes adultos. El 58% de los pacientes (19 de 33) con alfa-manosidosis tratados con velmanasa alfa en el conjunto de los estudios clínicos tenían de 6 a 17 años al inicio del estudio.

#### 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 o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe supervisarlo un médico con experiencia en el seguimiento de los pacientes con alfa-manosidosis o en la administración de otros tratamientos enzimáticos sustitutivos (TES) para los trastornos por depósito lisosomal.

La administración de Lamzedo debe realizarla un profesional sanitario capacitado para manejar el TES y las emergencias médicas.

Posología

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La pauta posológica recomendada es 1mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana mediante perfusión intravenosa a una velocidad controlada. Para información sobre la velocidad de perfusión, ver la sección "Forma de administración".

**Poblaciones especiales**

Insuficiencia renal o hepática. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Pacientes de edad avanzada**

No se dispone de datos ni hay descrito un uso relevante en los pacientes de edad avanzada.

**Población pediátrica**

No es necesario ajustar la dosis en la población pediátrica.

**Forma de administración**

Solo para perfusión por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración

La solución reconstituida de Lamzede se debe administrar utilizando un equipo de perfusión dotado de una bomba y de un filtro integrado de baja unión a proteínas de 0,22µm. La duración de la perfusión se debe calcular individualmente teniendo en cuenta una velocidad de perfusión máxima de 25mL/hora para controlar la carga proteica. La duración de la perfusión debe ser de un mínimo de 50 minutos. Se puede prescribir una velocidad de perfusión más lenta cuando resulte clínicamente apropiado de acuerdo con el criterio del médico, por ejemplo, al inicio del tratamiento o en caso de reacciones previas relacionadas con la perfusión (RRP). Para el cálculo de la velocidad de perfusión y del tiempo de perfusión en función del peso corporal.

Se debe observar al paciente para descartar RRP durante al menos una hora después de la perfusión, de acuerdo con la situación clínica y el criterio del médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso institucional.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201007056, Versión h-3922-es-II-18-d+25 allegado mediante radicado 20221032639

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información Para Prescribir: Versión h-3922-es-II-18-d+25 allegado mediante radicado 20221032639

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta el estudio rhLAMAN-01 de metodología observacional sobre la historia natural de la alfa-manosidosis en una cohorte de 4 pacientes durante 24 meses, que contribuye a describir los signos, síntomas y parámetros paraclínicos de la enfermedad y su evolución.

El estudio clínico rhLAMAN-02, fase I se desarrolló para selección de dosis, farmacocinética y seguridad en 10 pacientes, encontrándose una adecuada tolerancia a la dosis de 6.25 a 100 U/kg.

El estudio clínico rhLAMAN-03 fase 2A, abierto, aleatorizado, de múltiples dosis, fue una extensión del estudio anterior, también evaluó posología y seguridad a largo plazo y eficacia basado en los marcadores de oligosacáridos en suero, orina y LCR, así como otros marcadores de imagen RMN y parámetros clínicos. Los resultados evidenciaron un descenso estadísticamente significativo de oligosacáridos en suero, orina y LCR a partir de los 6 meses, pero sin diferencias en parámetros de imagen de resonancia magnética, capacidad funcional (6MWT), función pulmonar ni desarrollo cognoscitivo. No se presentaron eventos adversos severos ni muertes.

El estudio clínico rhLAMAN-04 fase 2b abierto no controlado evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo en 10 pacientes durante 18 meses. Los resultados evidenciaron un descenso estadísticamente significativo de oligosacárido séricos desde el mes 3 hasta el mes 18. Los niveles de oligosacáridos tuvieron descenso progresivo en LCR que fue estadísticamente significativo hasta el mes 12, pero a partir de ese momento hubo un incremento hasta el mes 18 sin significancia estadística con respecto a los niveles de base. Los resultados sugieren una mejoría en las variables 3MSCT, 6MWT, CVF, FEV1. No hubo diferencia en los marcadores neurodegenerativos (proteína Tau) al mes 18. La evaluación del marcador BOT2 (coordinación bilateral, agilidad y velocidad al correr y destreza manual) tuvo una mejoría transitoria al mes 12, pero no hubo cambios significativos en el balance e integración motora fina. No hubo mejoría clínica en desenlaces auditivo ni desarrollo cognitivo.

El estudio rhLAMAN-05, fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, evaluó la eficacia y seguridad de dosis repetidas del medicamento, en 25 pacientes de 5 a 35 años, durante 12 meses con un mínimo de 49 infusiones y un máximo de 55. Los resultados de eficacia primaria evidenciaron una respuesta estadísticamente significativa de disminución de los niveles de oligosacáridos en suero -77.60% (95% CI:-81.5, - 72.76) en el grupo del medicamento versus placebo -

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



24.14 (95% CI: -40.31, -3.59  $p < 0.001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de cambio ajustado en 3MSCT, a la semana 52 ( $p = 0.648$ ), así como tampoco en la variable 6MWT, ni en otras variables secundarias de importancias como capacidad vital forzada (FVC), FEV1, BOT2, oligosacáridos en LCR, Tau en LCR, variables cognitivas y auditivas. Tampoco hubo diferencias en la evaluación de calidad de vida. En aspectos de seguridad, fue bien tolerado, con efectos adversos leves a moderados como nasofaringitis, pirexia, edema de articulaciones, sin embargo, por el reducido número de pacientes y corto tiempo de seguimiento la información sobre seguridad sigue siendo limitada.

El estudio rhLAMAN-10, fase 3 a, abierto de un solo brazo, investigó la eficacia a largo plazo en sujetos que habían participado en ensayos previos. En total participaron 18 pacientes. El desenlace primario evidenció un descenso sostenido de oligosacáridos séricos con diferencias estadísticamente significativas desde el mes 6, excepto en el mes 36 debido a que sólo había datos de 3 pacientes. La evaluación del cambio 3MSCT desde la línea de base tuvo un incremento del 13.8% estadísticamente significativo  $p \leq 0.004$ , mediana de cambio 12.14% (-30.88; 100) en la última medición, excepto al mes 24 debido a que solo tenían datos de 10 pacientes, con una tendencia a ser mejor en menores de 18 años. Con respecto a la evaluación del cambio de la variable 6MWT hubo respuesta estadísticamente significativa en los meses 18 y 48, así como en las variables BOT2, Leiter – R. No hubo respuesta favorable en variables de audición, índice de discapacidad CHAQ, dolor, CHAQ general. Los EA más frecuentes fueron infecciones y en general fueron bien tolerados.

El estudio rhLAMAN-07 de fase 3b fue multicéntrico, no controlado, abierto, evaluó a largo plazo la seguridad del medicamento en pacientes que habían participado en ensayos previos, fueron reclutados 13 pacientes, los datos se expusieron de manera narrativa por paciente, por lo que las conclusiones son limitadas.

Por todo lo anterior, la Sala encuentra que existe alta incertidumbre sobre el real balance beneficio-riesgo de velmanasa alfa en la indicación *“Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis”*, pues si bien el medicamento produce una disminución consistente en las concentraciones séricas de oligosacáridos, no es clara una correlación de esta variable con los desenlaces de relevancia clínica, por tanto, la Sala solicita al interesado presentar estudios clínicos adicionales con adecuada metodología y tiempo de seguimiento que permitan establecer la real eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida de los pacientes.



### **3.1.2.2. QDenga® Vacuna tetravalente contra el dengue**

Expediente : 20223972  
Radicado : 20221035294  
Fecha : 24/03/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

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

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

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

\*\*UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Precauciones y advertencias:**

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

La vacunación debe estar precedida de una revisión de los antecedentes médicos de la persona (especialmente en relación con la vacunación previa y posibles reacciones adversas que se produzcan después de la vacunación).

La vacunación con Qdenga se pospondrá en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue (vea apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas). Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación.

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

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación (véase la sección 4.6 Embarazo y Lactancia).

Qdenga no debe administrarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

**Reacciones adversas:**

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

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Tabla tabulada de reacciones adversas

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

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

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq$  de  $1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )

Infrecuentes ( $\geq$  de  $1/10\ 000$  a  $<1/1000$ )

Muy infrecuentes ( $<1/10\ 000$ )

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



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

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

a Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

b Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

c Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



#### Población pediátrica

#### Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

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

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

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

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga. Se notificó fiebre con una mayor frecuencia (muy frecuente) que en sujetos de 4 a 60 años de edad (frecuente). Se notificó somnolencia (letargo) con menor frecuencia (frecuente) que en sujetos de mayor edad (muy frecuente). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Interacciones:

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

#### Uso con otras vacunas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





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

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

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

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

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

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

Pacientes pediátricos

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

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

Función renal deteriorada

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

Insuficiencia hepática

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Condición de venta: Uso institucional

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

1. Evaluación farmacológica
2. Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
3. Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20221035294
4. Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20221035294

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto emitido en el Acta 11 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.2.1.

**3.1.2.3. ULTOMIRIS 100 mg/mL, solución para infusión Intravenosa**

Expediente : 20224196  
Radicado : 20221038475  
Fecha : 29/03/2022  
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S

Composición:

- Cada vial por 3mL contiene 300mg de ravulizumab
- 

Forma farmacéutica: Solución para infusión Intravenosa

Indicaciones:

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes con las siguientes patologías:

1.Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN:(Hemoglobinuria paroxística nocturna)

2.Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, (Síndrome hemolítico urémico atípico) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizuma

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### 3. Miastemia Gravis Generalizada (gMG)

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta al inicio del tratamiento
- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

#### Precauciones y advertencias:

##### Infección meningocócica grave

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, se debe vacunar a todos los pacientes contra las infecciones meningocócicas al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ravulizumab menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la vacunación contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir la infección meningocócica por los serogrupos patógenos más frecuentes. Los pacientes se deben vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Si el paciente estaba siendo tratado con eculizumab, los médicos deben verificar que la vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con ravulizumab. Se han notificado casos graves o mortales de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben tomar medidas para que acudan al médico inmediatamente. Los médicos deben facilitar a los pacientes una guía de información para el paciente y una tarjeta para el paciente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se recomienda que los pacientes sean vacunados de acuerdo con las directrices vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, , pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente,. Por ello, después de la vacunación recomendada, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunación para cada grupo de edad.

## Otras infecciones sistémicas

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ravulizumab bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de Neisseria y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves por especies de Neisseria (que no son Neisseria meningitidis), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas

## Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia).

### Interrupción del tratamiento en la HPN

Se monitorizará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con ravulizumab para detectar los posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, que se identificaría mediante un nivel sérico elevado de LDH (lactato deshidrogenasa) junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Se monitorizará estrechamente a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con ravulizumab durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

### Interrupción del tratamiento en el SHUa

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En un estudio observacional, prospectivo y a largo plazo, la interrupción del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 (eculizumab) generó una tasa de recurrencia de MAT 13,5 veces mayor y evidenció una tendencia hacia la reducción de la función renal, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento. Si es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento con ravulizumab, estos deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT.

Las complicaciones de la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente:

-Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: una disminución del 25 % o más en el recuento de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de creatinina, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab; o un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de LDH, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab (los resultados deben confirmarse con una segunda determinación). cualquiera de los siguientes síntomas de la MAT: cambio en el estado mental, crisis convulsivas u otras manifestaciones extrarrenales de la MAT, tales como anomalías cardiovasculares, pericarditis, síntomas gastrointestinales/diarrea o trombosis.

Si se presentan complicaciones por la MAT luego de la interrupción del tratamiento con ravulizumab, debe considerarse la reanudación del tratamiento, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento

Contenido de sodio

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio por 72 ml a la dosis máxima, equivalente a 9,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

En la Tabla siguiente se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de HPN y SHUa y en la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: 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  $<$

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 por orden decreciente de gravedad

Sistema Órgano Clase MedDRA	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, vómito, náusea, dispepsia	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, pirexia, enfermedad griposa, astenia	Escalofríos
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad <sup>b</sup> , Reacción anafiláctica <sup>a</sup>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis		Infección meningocócica <sup>c</sup> Infección gonocócica <sup>d</sup>
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales		Reacción relacionada con la infusión	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, lumbago, mialgia, espasmos musculares	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido, prurito	Urticaria

<sup>a</sup> Estimado de la experiencia posmercado

<sup>b</sup> Hipersensibilidad incluye los términos preferidos hipersensibilidad al fármaco e hipersensibilidad.

<sup>c</sup> La infección meningocócica incluye los términos preferentes infección meningocócica y sepsis meningocócica.

Abreviaturas: MedDRA = Diccionario Médico para Actividades regulatorias; PSUR = reporte periódico de actualización de seguridad.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Infección/sepsis meningocócicas

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En los ensayos clínicos, 3 de los 261 pacientes adultos con HPN desarrollaron infecciones/sepsis meningocócicas graves mientras recibían tratamiento con ravulizumab; los tres pacientes habían sido vacunados. Los 3 pacientes continuaron el tratamiento con ravulizumab y se

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recuperaron. En el estudio realizado en pacientes pediátricos con HPN, no se observaron infecciones meningocócicas entre los 13 pacientes que recibieron tratamiento con ravulizumab.

En los estudios de SHUa, no se observaron infecciones meningocócicas entre los 89 pacientes que recibieron tratamiento con ravulizumab. Consultar la sección 4.4 para obtener información sobre la prevención y el tratamiento en caso de sospecha de infección meningocócica.

En los pacientes tratados con ravulizumab, las infecciones meningocócicas se presentaron como sepsis meningocócica. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la septicemia meningocócica y se les debe recomendar que acudan al médico inmediatamente.

#### Inmunogenicidad

El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmunitaria. En los estudios de pacientes adultos con HPN (N = 261), en el estudio de pacientes pediátricos con HPN

(N = 13), y en los estudios de SHUa (N = 89) y estudio en gMG (N = 86)), sólo se han notificado 2 casos (0.45 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab (1 paciente adulto con HPN y 1 paciente adulto con SHUa). Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con acontecimientos adversos.

#### Población pediátrica

##### Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

En los pacientes pediátricos con HPN (de 9 a 17 años) incluidos en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304), el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos con HPN. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los pacientes pediátricos con HPN fueron dolor abdominal y nasofaringitis, que se produjeron en 2 pacientes (15,4 %).

##### Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

En los pacientes pediátricos con evidencia de SHUa (de entre 10 meses y menos de 18 años) incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312, el perfil de seguridad de ravulizumab fue similar al observado en los pacientes adultos con evidencia de SHUa. Los perfiles de seguridad en los distintos subgrupos etarios pediátricos fueron similares. Los datos de seguridad para los pacientes menores de 2 años se limitan a cuatro pacientes. La reacción adversa más frecuente notificada entre los pacientes pediátricos fue la pirexia (32,3 %).

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión intravenosa. Las dosis que se administrarán se basarán en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Para pacientes adultos ( $\geq 18$  años), las dosis de mantenimiento se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de  $\pm 7$  días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab), pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada).

En el caso de pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab y, a continuación, las dosis de mantenimiento se administrarán una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda utilizar el tratamiento con ravulizumab de por vida, a menos que la interrupción de ravulizumab esté clínicamente indicada

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico.

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
- Inseto Basado en el SmPC nov.2021 allegado mediante radicado No. 20221038475

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Ensayo ALXN1210-aHUS-311 Estudio Fase 3, de etiqueta, abierta, no controlado, multicéntrico, de un solo brazo de tratamiento, en pacientes adolescentes mayores de 12 años con peso mayor o igual a 40 kg, y adultos con síndrome hemolítico urémico atípico. Participaron 58 pacientes, a la semana 26 el 53.6% tuvo una respuesta completa de la microangiopatía trombótica (MAT), el 83.9% detectando normalización en el recuento de plaquetas, 76.8% normalización de LDH y 58.9% tuvo una mejoría del 25% de la creatinina sérica con respecto a la línea de base. El tiempo de respuesta completa de la MAT fue de 86 días. Además, a la semana 26 el 66.7% de pacientes (16) no requirió diálisis, a la semana 52 el 72.7% de pacientes (16) tampoco la requirieron.

Ensayo ALXN1210-aHUS-312 Estudio Fase 3, de etiqueta abierta, no controlado, multicéntrico, de un solo brazo de tratamiento, en pacientes pediátricos con evidencia de MAT sin experiencia de tratamiento con un inhibidor del complemento (Cohorte 1), o que eran clínicamente estables luego de ser tratados con eculizumab, de acuerdo con la recomendación de dosis de la etiqueta para SHUa durante al menos 90 días (Cohorte 2). Participaron 31 pacientes, de los cuales el 77.8% obtuvo una respuesta completa de MAT, 94.5% tuvo normalización de recuento de plaquetas, 83.3% tuvo una mejoría mayor o igual del 25% con respecto a la línea base. El tiempo de respuesta completa MAT en pacientes no tratados previamente fue de 30 días, a la semana 26 el 83.3% no requirió diálisis, mientras que ninguno la requirió a la semana 52. Otros parámetros bioquímicos fueron favorables. Dentro de eventos adversos serios se identificó dolor abdominal, pancreatitis e infecciones gastrointestinal, respiratorio, encefalopatía multifocal progresiva.

ALXN1210-MG-306 Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico con un Periodo de Extensión de Etiqueta Abierta de hasta 2 años en pacientes adultos con MGg sin experiencia de tratamiento con inhibidor del complemento. Participaron 175 pacientes, el cambio en la variable actividad de la miastenia gravis en el diario vivir (MG-ADL) fue -3.1 a la semana 26 en el grupo del medicamento VS -1.4 en el grupo placebo, p:0.0009. El cambio del puntaje total cuantitativo de miastenia gravis (QMG) a la semana 26 fue de -2.8 en el grupo del medicamento y -0.8 en el grupo placebo. El porcentaje de cambio del QMG de al menos 5 puntos fue del 30% en el grupo del medicamento VS 11.3% en el grupo placebo. El 23.26% de paciente del grupo del medicamento presentó eventos adversos serios vs 15.73% en el grupo placebo, representados en casos de cardiomiopatía congestiva, daño visual, disfagia, náusea, enteritis, entre otros.

Con base en lo anterior, la Sala encuentra:

- **Un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación “*Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, (Síndrome***

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



***hemolítico urémico atípico) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab”.***

- **Para la indicación “Miastenia Gravis Generalizada (gMG)” la Sala solicita al interesado:**
  - **Justificar la no inclusión de un brazo con comparador activo en el estudio ALXN1210-MG-306 y allegar resultados del mismo con mayor tiempo de seguimiento.**
  - **Allegar análisis del efecto del medicamento sobre la calidad de vida en los pacientes incluidos en los estudios.**

**Allegar estudios adicionales con mayor casuística y realizados a más largo plazo considerando la necesidad de establecer el efecto del medicamento en el tiempo, dado el carácter crónico de la Miastenia Gravis.**

#### **3.1.2.4. EMGALITY® GALCANEZUMAB 100 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20196576  
Radicado : 20201258495 / 20221051436  
Fecha : 01/04/2022  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Galcanezumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Emgality está indicado para el tratamiento preventivo de ataques durante un periodo de brote en adultos con cefalea episódica en racimos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Formula Cualitativa-Cuantitativa

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones de hipersensibilidad, como disnea, urticaria y exantema, se han presentado con EMGALITY en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización. También se han reportado casos de anafilaxis y angioedema en el entorno posterior a la comercialización. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda la administración de EMGALITY e inicie el tratamiento apropiado. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse días después de la administración y pueden ser prolongadas.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas de importancia clínica se describe en otra parte de la ficha técnica:

Reacciones de hipersensibilidad.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Migraña

Se ha evaluado la seguridad de EMGALITY en 2.586 pacientes que sufrían de migraña, a quienes se les administró al menos una dosis de EMGALITY, lo que representa una exposición de 1.487 años-paciente. Entre ellos, 1.920 pacientes recibieron EMGALITY una vez al mes durante al menos 6 meses y se le administró a 526 pacientes durante 12 meses.

En estudios clínicos controlados con placebo (estudios 1, 2 y 3), 705 pacientes recibieron al menos una dosis de EMGALITY 120 mg una vez a mes, y 1.451 pacientes recibieron un placebo, durante 3 o 6 meses de tratamiento con doble enmascaramiento. Entre los pacientes tratados con EMGALITY, aproximadamente el 85 % eran mujeres, el 77% eran de raza blanca y la edad media era de 41 años a entrar en el estudio.

La reacción adversa más frecuente fueron las reacciones en el lugar de la inyección. En los estudios 1, 2 y 3, el 1.8 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con doble enmascaramiento debido a eventos adversos. En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas que se produjeron hasta 6 meses después del tratamiento en los estudios sobre la migraña.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas que se presentaron en adultos con migraña con una incidencia de al menos 2 % con EMGALITY y al menos un 2 % mayor que la del placebo (6 meses de tratamiento en los estudios 1, 2 y 3)

Reacción adversa	EMGALITY 120 mg Mensual (N=705) %	Placebo Mensual (N=1 451) %
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>3</sup>	18	13

<sup>3</sup> Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen múltiples términos relacionados con los efectos adversos, como dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección.

### Cefalea episódica en racimos

EMGALITY se estudió durante 2 meses en un estudio controlado con placebo en pacientes con cefalea episódica en racimos (estudio 4). Se estudiaron 106 pacientes (49 con EMGALITY y 57 con un placebo).

Entre los pacientes a quienes se les administró EMGALITY, aproximadamente el 84% eran varones, el 88% eran de raza blanca y la edad media era de 47 años al entrar en el estudio, Dos pacientes a quienes se les administró EMGALITY suspendieron de forma definitiva el tratamiento con doble enmascaramiento debido a eventos adversos.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con cefalea episódica en racimos tratados con EMGALITY 300 mg mensualmente coincide con el perfil de seguridad en pacientes con migraña con una frecuencia de reacciones en el lugar de inyección del 16%.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en <2% fueron estreñimiento, prurito induración en el lugar de la inyección, vértigo y urticaria.

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por diversos factores, como el método del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad de base.

Por estas razones, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra EMGALITY en los estudios descritos a continuación y la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La inmunogenicidad de EMGALITY se ha evaluado utilizando inmunoensayos in vitro para la detección de anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm de ligando. En el caso de los pacientes que dieron positivo en el inmunoensayo de detección en suero, se realizó un inmunoensayo de ligando in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En estudios con control y EMGALITY de 6 meses (estudio 1, estudio 2 y estudio 3), la incidencia del desarrollo de anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm fue del 4.8 % (33/688) en pacientes que recibían EMGALITY una vez al mes (32 de 33 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro). Con 12 meses de tratamiento en un estudio abierto, el 12.5% (16/128) de los pacientes a quienes se les administró EMGALITY desarrollaron anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm, la mayoría de los cuales dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes.

Aunque no se encontró que el desarrollo de anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm afectara la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de EMGALITY en estos pacientes, los datos disponibles son muy escasos para llegar a conclusiones definitivas.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de EMGALITY después de su aprobación. Debido a que la población que notificó estas reacciones de manera voluntaria no tenía un tamaño definido, no siempre es posible estimar con certeza la frecuencia o establecer una relación causal con la administración de EMGALITY.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de EMGALITY es de 300 mg (tres inyecciones subcutáneas consecutivas de 100 mg cada una) al comienzo del periodo de brote y luego, mensualmente hasta el final del periodo de brote.

Instrucciones importantes de administración

EMGALITY es para uso subcutáneo únicamente.

EMGALITY se ha desarrollado para que el paciente se autoadministre el medicamento. Antes de usarlo, se debe brindar una capacitación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar EMGALITY con la jeringa precargada de dosis única incluida la técnica aséptica:

-Proteger EMGALITY de la luz del sol directa

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Antes de la administración subcutánea, dejar EMGALITY a temperatura ambiente durante 30 minutos. No se debe calentar el producto utilizando una fuente térmica, como agua caliente o un microondas.
- No se debe agitar el producto.
- Inspeccionar visualmente EMGALITY para detectar partículas y cambios de color antes de administrarlo, siempre que la solución y el envase lo permitan, No utilizar EMGALITY si presenta turbidez o si hay partículas visibles.
- Administrar EMGALITY por vía subcutánea en el abdomen, el muslo, la parte posterior del brazo o en los glúteos. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, con contusiones, enrojecida o rígida.
- La jeringa precargada es de dosis única y administra todo el contenido.

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. 20211016863 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5, 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 CDS29APR19 proposed TC v 2.0 (08-Oct-20) allegado mediante radicado No. 20201258495
- Información para prescribir versión CDS29APR19 proposed TC v 2.0 (08-Oct-20) allegado mediante radicado No. 20201258495
- Instructivo de uso versión CS User Manual Proposed TC v 2.0 (08Oct20) allegado mediante radicado No. 20201258495

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no presenta estudios adicionales de eficacia, menos aún con comparador activo. Lo que allega corresponde a estudios de extensión enfocados a aspectos de seguridad. La Sala considera que esta información es insuficiente para comprobar la eficacia del principio activo galcanezumab (EMGALITY®) en la indicación “tratamiento preventivo de ataques durante un periodo de brotes en adultos con cefalea episódica en racimos”. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud.

**3.1.2.5. NEXVIAZYME®**

Expediente : 20225304  
Radicado : 20221061223

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 13/04/2022  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

### Composición:

- Cada vial contiene 100 mg de Avalglucosidasa alfa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión.

### Indicaciones:

Nexviazyme® está indicado para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Pompe (deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida).

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad con riesgo de vida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes cuando la reexposición no sea eficaz.

### Precauciones y advertencias:

#### Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes tratados con Nexviazyme®. En los ensayos clínicos, 60 (43,5%) pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidos 6 pacientes que informaron reacciones de hipersensibilidad graves y 2 pacientes que experimentaron anafilaxia. Algunas de las reacciones de hipersensibilidad fueron mediadas por IgE. Los síntomas de anafilaxia incluyeron dificultad respiratoria, presión en el pecho, enrojecimiento generalizado, tos, mareos, náuseas, enrojecimiento de las palmas, hinchazón del labio inferior, disminución de los ruidos respiratorios, enrojecimiento de los pies, hinchazón de la lengua, picazón en las palmas y los pies y desaturación de oxígeno. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad graves incluyeron insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria y erupción cutánea.

Cuando se administra Nexviazyme® las medidas de atención médica adecuadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar, especialmente para pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con la función respiratoria comprometida de manera significativa, deben estar fácilmente disponibles.

Si se produce una hipersensibilidad grave o anafilaxia, Nexviazyme® debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. Deben considerarse los riesgos y beneficios de la readministración de Nexviazyme® después de la anafilaxia o de una reacción de hipersensibilidad grave. Algunos pacientes han sido expuestos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



nuevamente usando velocidades de infusión más lentas a una dosis más baja que la dosis recomendada. En pacientes con hipersensibilidad grave, se debe considerar el procedimiento de desensibilización para Nexviazyme®. Si se toma la decisión de volver a administrar el producto, se debe extremar la precaución y disponer de las medidas de reanimación adecuadas. Una vez que el paciente tolera la infusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas, la velocidad de infusión puede reducirse o detenerse temporalmente.

#### Reacciones Asociadas a la Infusión (RAIs)

En los estudios clínicos, se informó que las RAIs se producían en cualquier momento durante y/o pocas horas después de la infusión de Nexviazyme® y fueron más probables con velocidades de infusión más altas. Se notificaron RAIs en aproximadamente el 30,4% de pacientes tratados con Nexviazyme en estudios clínicos. La mayoría de las RAIs se evaluaron como leves a moderadas e incluyeron síntomas como escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, dolor de cabeza, enfermedad similar a la influenza, náuseas, hiperemia ocular, dolor en las extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, malestar en el pecho, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de los labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de la lengua y temblores. En los estudios clínicos, 3 (2,2%) pacientes informaron reacciones adversas graves que incluían síntomas de malestar en el pecho, náuseas y aumento de la presión arterial.

Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente parecen tener un mayor riesgo de RAIs en el momento de la infusión de Nexviazyme®. Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden tener comprometida la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por las RAIs.

Se pueden administrar antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las RAIs. Sin embargo, estas reacciones pueden seguir ocurriendo en los pacientes aún después de recibir el tratamiento previo.

Si se producen RAIs, se debe considerar la interrupción inmediata de la administración de Nexviazyme® e iniciar el tratamiento médico adecuado. Después de una RAI grave deben considerarse los beneficios y los riesgos de volver a administrar Nexviazyme®. Algunos pacientes han sido expuestos nuevamente usando velocidades de infusión más lentas a una dosis más baja que la dosis recomendada.

Una vez que el paciente tolera la infusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada. Si se producen reacciones adversas leves o moderadas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





independientemente del tratamiento previo, disminuir la velocidad de la infusión o detener temporalmente la infusión puede mejorar los síntomas.

A algunos pacientes se les ha administrado nuevamente Nexviazyme® utilizando velocidades de infusión más lentas y con una dosis inferior a la recomendada. Una vez que el paciente tolera la infusión, la dosis puede aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada. Si se produce una RAI leve o moderado independientemente del tratamiento previo, la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción temporal de la infusión puede mejorar los síntomas.

#### Inmunogenicidad

Se notificaron anticuerpos- anti-fármaco (AAF) durante el tratamiento tanto en pacientes sin tratamiento previo (95%) como en pacientes con experiencia en el tratamiento (49%)

Las RAIs y las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente del desarrollo de los AAF. La mayoría de las RAIs y las reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas y se manejaron con las prácticas clínicas habituales. En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, se observó una tendencia de aumento en la incidencia de las RAI con el aumento de los títulos de AAF, con la mayor incidencia de RAI (61,5%) registrada en el rango de títulos máximos de AAF  $\geq 12.800$ , en comparación con una incidencia del 24,1% en pacientes con títulos intermedios de AAF 1.600-6.400, una incidencia del 7,1% en los que tenían títulos bajos de AAF 100-800 y una incidencia del 33,3% en los que tenían AAF negativo. En los estudios clínicos, el desarrollo de AAF no afectó la eficacia clínica.

Se puede considerar realizar pruebas de AAF si los pacientes no responden a la terapia. Se puede considerar realizar pruebas inmunológicas basadas en eventos adversos, incluyendo AAF IgG e IgE, en pacientes con riesgo de reacción alérgica o reacción anafiláctica previa a la alglucosidasa alfa.

#### Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se debe tener precaución al administrar Nexviazyme® a pacientes susceptibles a la sobrecarga hídrica o a pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente o función cardíaca y/o respiratoria comprometida para quienes está indicada la restricción de líquidos. Estos pacientes pueden tener riesgo de exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante la infusión. Se debe disponer fácilmente de medidas de seguimiento y apoyo médico adecuados durante infusión de Nexviazyme®, y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados que deben basarse en las necesidades individuales del paciente.

Arritmia cardíaca y muerte súbita durante la anestesia general para la colocación de catéteres

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



venosos centrales

Se debe tener precaución al administrar anestesia general durante la colocación de un catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos en pacientes con IOPD con hipertrofia cardiaca.

La arritmia cardiaca, incluida la fibrilación ventricular, la taquicardia ventricular y la bradicardia, que provocan paro cardiaco o muerte, o que requieren reanimación cardiaca o desfibrilación, se han asociado con el uso de anestesia general en pacientes con IOPD con hipertrofia cardiaca.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Nexviazyme® en mujeres embarazadas. No se puede concluir si es seguro el uso de Nexviazyme® durante el embarazo.

Nexviazyme® debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

Todos los estudios de toxicidad reproductiva en ratones incluyeron el tratamiento previo con difenhidramina (DPH) para prevenir o minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos de Nexviazyme® se evaluaron con base en la comparación con un grupo de control tratado solamente con DPH. Se hicieron pruebas con conejos en estudios de toxicidad reproductiva los cuales no fueron tratados previamente con DPH debido a que no se observaron reacciones de hipersensibilidad.

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en ratones hembras en estado de gestación a dosis de 0, 10, 20 o 50 mg/kg/día administrados por vía intravenosa una vez al día en los días 6 a 15 de gestación dieron como resultado una respuesta inmunológica, incluida una respuesta anafilactoide, en algunas madres a la dosis más alta de 50 mg/kg/día (1,7 veces el área bajo la curva (AUC) en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD). En este grupo se observó un aumento de la pérdida posimplantación y del número medio de reabsorciones tardías. Los estudios de transferencia placentaria determinaron que la avalglucosidasa alfa no se transporta de la circulación materna a la fetal en ratones, lo que sugiere que los efectos embriofetales se debieron a la toxicidad materna relacionada con la respuesta inmunológica. El nivel materno sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 50 mg/kg/día IV (ABC0-24 = 2080 µg·h/mL) y el NOAEL de desarrollo fue de 20 mg/kg/día IV (ABC0-24 = 582 µg h/mL) (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en conejos a dosis de 0, 30, 60 y 100 mg/kg/día administradas por vía intravenosa una vez al día en los días de gestación 6 a 19 no produjeron efectos adversos en los fetos a la dosis más alta (100 mg/kg/día; 6,4 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD). Además, la administración de Nexviazyme por vía intravenosa día por medio en ratones desde el día de gestación 6 hasta el día postparto

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(DPP) 20 no produjo efectos adversos en las crías a la dosis más alta de 50 mg/kg (exposición materna no se evaluó) (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

#### Lactancia

No hay datos disponibles sobre la presencia de Nexviazyme® en la leche materna o los efectos de Nexviazyme® sobre la producción de leche o en el lactante. No se pueden sacar conclusiones sobre si Nexviazyme® es seguro para usar durante la lactancia. Nexviazyme® debe usarse durante la lactancia solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del niño lactante (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

#### Fertilidad

Los efectos de Nexviazyme® sobre la fertilidad se evaluaron en ratones macho y hembra tras la administración de 0, 10, 20 o 50 mg/kg por vía intravenosa día por medio antes de la cohabitación, hasta el día 7 de gestación. No hubo efectos sobre la fertilidad. El NOAEL fue de 50 mg/kg/dosis.

#### Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, cuando corresponde:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0.1$  y  $< 1\%$ ; Raro  $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ; Muy raro  $< 0.01\%$ ; Desconocido (no puede ser estimado con los datos disponibles).

#### Ensayos clínicos

#### Resumen del perfil de seguridad

El análisis de seguridad combinado de 4 estudios clínicos (EFC14028/COMET, ACT14132 / mini-COMET, TDR12857/NEO y LTS13769/NEO-EXT) incluyó un total de 138 pacientes (118 adultos y 20 pacientes pediátricos) tratados con Nexviazyme.

Las reacciones adversas graves notificadas en pacientes tratados con Nexviazyme® fueron dolor de cabeza, disnea, dificultad respiratoria, náuseas, decoloración de la piel, escalofríos, molestias torácicas, pirexia, aumento de la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la saturación de oxígeno. Un total de 2 pacientes que recibieron Nexviazyme® en estudios clínicos interrumpieron el tratamiento de forma permanente, de ellos 1 paciente interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso grave. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes ( $>5\%$ ) fueron dolor de cabeza, náuseas, prurito, erupción cutánea, urticaria, fatiga y escalofríos. Se notificaron RAI en el 30,4% de los pacientes.

El 30,4% de los pacientes presentaron RAIs. Las RAIs notificadas en más de un paciente incluyeron escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, cefalea, enfermedad similar a la gripe,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



náuseas, hiperemia ocular, dolor en las extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, molestias en el pecho, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de los labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de lengua y temblor. La mayoría de las RAI se evaluaron como de leve a moderada.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme en el análisis conjunto de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Reacciones adversas que ocurrieron en al menos 3 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme® en análisis agrupado de estudios clínicos.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Nexviazyme® pacientes (N = 138)	
		Término preferido	Número de pacientes, n (%)
Trastornos del sistema nervioso	Común	<b>Dolor de cabeza</b>	10 (7,2)
		<b>Mareo</b>	4 (2,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Común	<b>Tos</b>	3 (2,2)
		<b>Disnea</b>	3 (2,2)
Trastornos gastrointestinales	Común	<b>Náuseas</b>	8 (5,8)
		<b>Diarrea</b>	3 (2,2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	<b>Prurito</b>	13 (9,4)
		<b>Erupción</b>	11 (8,0)
		<b>Urticaria</b>	9 (6,5)
		<b>Eritema</b>	4 (2,9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	<b>Espasmos musculares</b>	4 (2,9)
		<b>Mialgia</b>	4 (2,9)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Común	<b>Fatiga</b>	9 (6,5)
		<b>Escalofríos</b>	7 (5,1)
		<b>Molestias en el pecho</b>	3 (2,2)
		<b>Dolor</b>	3 (2,2)

Fuente: Módulo 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, Sección 3.1.1.2 Eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el medicamento del estudio

En un estudio comparativo, EFC14028/COMET, 100 pacientes con LOPD entre 16 a 78 años que no habían recibido terapia de reemplazo enzimático fueron tratados con 20 mg/kg de Nexviazyme® (n = 51) o 20 mg/kg de alglucosidasa alfa (n = 49). Se notificaron reacciones adversas graves en el 2% de los pacientes tratados con Nexviazyme® y el 6,1% de los tratados con alglucosidasa alfa. Un total de 4 pacientes que recibieron alglucosidasa alfa en el estudio interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas; ninguno de los pacientes del grupo Nexviazyme® interrumpió permanentemente el tratamiento. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $> 5\%$ ) fueron dolor de cabeza, náuseas, prurito, urticaria y fatiga.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron RAI en el 25,5% de los pacientes tratados con Nexviazyme®, en comparación con el 32,7% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Todas las RAI notificadas en más de 1 paciente fueron de leves a moderados e incluyeron dolor de cabeza, escalofríos, mareos, disnea, eritema, rubor, diarrea, náuseas, prurito, erupción cutánea, urticaria y sensación de calor. Se notificaron reacciones adversas graves en 2 pacientes tratados con alglucosidasa alfa; No hubo informes de reacciones adversas graves en pacientes tratados con Nexviazyme.

Las RAM notificadas en al menos 2 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme en el estudio EFC14028/COMET se enumeran en la Tabla 2. Las reacciones adversas notificadas en otros estudios clínicos con pacientes de LOPD fueron mareos, tos, disnea, eritema, espasmos musculares, mialgia, escalofríos, molestias en el pecho y dolor.

Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme® en el estudio COMET

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido	Nexviazyme® (N = 51) No. de pacientes n (%)	Alglucosidasa alfa (N = 49) No. de pacientes n (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	3 (5,9)	6 (12,2)
Trastornos gastrointestinales	Náusea	3 (5,9)	5 (10,2)
	Diarrea	2 (3,9)	0 (0)
	Vómitos	2 (3,9)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	4 (7,8)	4 (8,2)
	Urticaria	3 (5,9)	1 (2,0)
	Erupción	2 (3,9)	3 (6,1)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga	3 (5,9)	3 (6,1)

Fuente: EFC14028 (COMET): RSC 16.2.7.2.3

En el estudio 2, ACT14132/mini-COMET, las reacciones adversas en pacientes con IOPD se basan en la exposición a 19 pacientes de 1 a 12 años. En 4 pacientes se produjeron reacciones adversas como erupción cutánea, urticaria y prurito. No se produjeron reacciones adversas graves en el estudio. No hubo muertes ni interrupción del estudio como resultado de reacciones adversas.

## Immunogenicidad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Nexviazyme® en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

La incidencia de la respuesta del AAF a la avalglucosidasa alfa en pacientes tratados con Nexviazyme® con enfermedad de Pompe se muestra en la Tabla 3. La mediana del tiempo hasta la seroconversión fue de 8,3 semanas.

En pacientes adultos sin tratamiento previo, se observó la aparición de RAI tanto en pacientes con AAF positivos como con AAF negativos. Se observó un aumento en la incidencia de RAI e hipersensibilidad con títulos IgG AAF más altos. En los pacientes adultos con experiencia en terapia de reemplazo enzimático (TRE), la aparición de RAIs e hipersensibilidad fue mayor en los pacientes que desarrollaron AAF emergente en el tratamiento en comparación con los pacientes que fueron AAF negativos. Un (1) paciente sin tratamiento previo y 1 paciente con experiencia en tratamiento desarrollaron anafilaxia. Las apariciones de RAI fueron similares entre los pacientes pediátricos con estado positivo y negativo de AAF. No hubo pacientes pediátricos que desarrollaron reacciones anafilácticas.

En el estudio clínico EFC14028/COMET, se encontraron en 2 pacientes Títulos de Anticuerpos Altos Mantenidos (HSAT) a Nexviazyme, pero esto no se asoció con una pérdida de eficacia. Los estudios de reactividad cruzada de ADA demostraron que la mayoría de los pacientes generan anticuerpos de reacción cruzada con la alglucosidasa alfa. En la semana 49, se detectaron anticuerpos específicos contra Nexviazyme en 3 (5,9%) pacientes. El AAF no afectó las medidas de eficacia, mientras que se observaron impactos limitados sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, principalmente en pacientes con títulos elevados.

Tabla 3 - Incidencia de la respuesta AAF en pacientes con LOPD y IOPD

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Nexviazyme				Alglucosidasa alfa	
	Pacientes sin tratamiento previo AAF Avalglucosidasa alfa (N = 61)	Pacientes con experiencia en tratamiento AAF Avalglucosidasa alfa (N = 73)			En el período de análisis primario - AAF Alglucosidasa alfa	
	Adultos  20 mg/kg cada dos semanas (N = 61)  N (%)	Adultos 20 mg/kg cada dos semanas (N = 55)  N (%)	Pediatría 20 mg/kg cada dos semanas (N = 6)  N (%)	Pediatría 40 mg/kg cada dos semanas (N = 10)  N (%)	Adultos 20 mg/kg cada dos semanas (N = 48)  N (%)	Pediatría 20 mg/kg cada dos semanas a 40 mg/kg cada semana mg/kg (N = 6)  N (%)
AAF en la línea base	2 (3,3)	40 (72,7)	1 (16,7)	1 (10)	2 (4,2)	3 (50)
Tratamiento emergente AAF <sup>a</sup>	58 (95,1)	27 (49,1)	1 (16,6)	5 (50)	46 (95,8)	3 (50)
AAF inducida por tratamiento	56 (94,9)	9 (60,0) <sup>c</sup>	1 (16,6)	4 (40)	44 (95,7)	1 (33,3)
AAF potenciada por el tratamiento	2 (100)	18 (45,0) <sup>b</sup>	0	1 (10)	2 (100)	2 (66,7)
Anticuerpo neutralizante						
Ambos tipos de NAb	13 (21,1)	2 (3,6)	0	0	ND <sup>d</sup>	ND <sup>d</sup>
Actividad de la enzima inhibidora, solo	4 (6,6)	8 (14,5)	0	0	4 (8,3)	2 (33,3)
Inhibición de la absorción de enzimas, solo	10 (16,4)	8 (14,5)	0	0	19 (39,6)	0

<sup>a</sup> Tratamiento emergente = tratamiento inducido + tratamiento potenciado.

<sup>b</sup> Incidencia de AAF potenciada con el tratamiento definida como 100x (pacientes con AFA positivo potenciada con el tratamiento) / (número de pacientes evaluables con AAF positivo al inicio del estudio).

<sup>c</sup> La incidencia de ADA inducida por tratamiento se define como 100 x (pacientes positivos de ADA inducida por tratamiento) / (número de pacientes evaluables con AAF negativo al inicio del estudio).

<sup>d</sup> No determinado.

#### Interacciones:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Medicamento/Medicamento

No se han realizado estudios sobre la interacción entre Nexviazyme® y otros medicamentos. Medicamento/Alimentos

No se han realizado estudios sobre la interacción entre Nexviazyme® y otros medicamentos. Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Nexviazyme® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: infusión intravenosa (IV).

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)

La dosis recomendada de Nexviazyme® es de 20 mg/kg de peso corporal administrados cada dos semanas.

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD)

La dosis recomendada de Nexviazyme® es de 40 mg/kg de peso corporal administrados cada dos semanas.

Grupo etario

Adultos, Adolescentes y niños a partir de 6 meses de edad.

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.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión local 01. Febrero de 2022 basado en el CCDS V2.0-LRC-17-dic-2020, allegado mediante radicado No. 20221061223.
- Información para prescribir versión local 01. Febrero de 2022 basado en el CCDS V2.0-LRC-17-dic-2020. allegado mediante radicado No. 20221061223.

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





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

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 1.3 del producto NEXVIADYME, se solicita al interesado:

allegar en idioma español las MMR adicionales propuestas - Materiales educativos (Guía HCP para el servicio de inmunovigilancia y Guía de infusión en el hogar).

Con base en el Decreto 2085 de 2002, la Sala no recomienda aprobar la declaración de nueva entidad química por cuanto el principio activo avalglucosidasa alfa corresponde a la enzima alglucosidasa alfa (equivalente al producto natural), incluida en normas farmacológicas, con algunas modificaciones en el perfil de glucosilación que se manifiestan en cambios farmacocinéticos. De lo anterior se desprende que la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

El principio activo Galsulfasa debe ser retirado de la norma 8.2.7.0.N100 e incluirse en una nueva norma farmacológica independiente (8.2.7.0.N270) “se acepta para el manejo de la mucopolisacaridosis tipo VI (enfermedad de Maroteaux-Lamy)”.

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

#### 3.2.1. MERIOFERT ® 75 IU

Expediente : 20220109  
Radicado : 20211300470  
Fecha : 30/12/2021  
Interesado : Eurofarma Colombia SAS  
Composición:

Cada 1 ml contiene 75 IU de gonadotropina menopaúsica humana (HMG)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones:

Estimulación de la maduración folicular. Tratamiento de la esterilidad funcional femenina causada por anovulación o insuficiente secreción hipofisaria alternativa a la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH. Previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, eliminando todos los casos cuya patología o condiciones particulares no garanticen una terapia exitosa. Esto es aplicable en los siguientes casos:

Embarazo y lactancia.

Menopausia prematura.

Conocida Hipersensibilidad a las gonadotropinas o algunos de los excipientes.

Insuficiencia primaria ovárica (hipergonadotrópica, hipogonadismo).

Esterilidad con deterioro de maduración folicular normal (por ejemplo, debido a factores cervicales), excepto pacientes quienes forman parte de un programa médico de reproducción asistida.

Quistes ováricos no debidos a síndrome de poliquísticos. Sangrado ginecológico de origen indeterminado.

Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica.

Hiperprolactinemia

Endocrinopatía de origen tiroideo o suprarrenal

Carcinoma ovárico, uterino o mamario

Tumor de glándula pituitaria o hipotálamo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Un tratamiento con gonadotropina debe ser dado exclusivamente por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de Fertilidad. Cualquier otra causa de problemas de infertilidad debe ser antes (mecánica inmunológica o andrológica).

Por otra parte, se debe garantizar el acceso a los equipos necesarios para realizar los controles clínicos y endocrinológicos.

Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar minuciosas investigaciones de la infertilidad de los pacientes y sus quejas y excluir cualquiera otra posible contraindicación para el embarazo. Ambos, el paciente y su pareja deben ser informados que un tratamiento de infertilidad con gonadotropinas podría incrementar el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y abortos espontáneos.

Advertencias:

En embarazos que se presenten después de inducción de la ovulación con preparados gonadotrópicos hay un riesgo aumentado de abortos y de partos múltiples por lo que se recomienda el control médico muy cercano.

Reacciones adversas:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Irritación en el lugar de la inyección, se podría presentar fiebre en algunos casos raros. Podrían ocurrir síntomas gastrointestinales, inflamación, dolor abdominal y tensión mamaria. Un leve o moderado agrandamiento ovárico y formación de quistes de ovario también son posibles. Hiperestimulación ovárica severa es rara. En raros casos trombosis intravascular y embolia, así como oclusiones periféricas y cerebrales fueron asociados con el tratamiento con HMG/HCG, incluso si la hiperestimulación ovárica no ocurrió.

Interacciones:

FSH y LH son eliminadas en dos fases. En ambas fases la vida media biológica de FSH es más larga que la de LH. Los siguientes valores fueron encontrados en 5 pacientes sometidas a hipofisectomía:

1ra. fase: FSH - 4 horas, LH 20 minutos

2da. fase: FSH - 70 horas, LH 4 horas

La vida media de HCG es alrededor de dos días, sin embargo, después de reiteradas inyecciones i.m. de otra preparación de HCG no se detectó estimulación sistemática de actividad LH posiblemente porque la cantidad de HCG requerida para la preparación es muy limitada.

Vía de administración: Intramuscular, Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Meriofert puede ser administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Inducción de ovulación: El fin del tratamiento es llevar un solo folículo de Graaf a la maduración en espacio de pocos días con una inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG).

La maduración folicular es evaluada por controles hormonales y exámenes clínicos. Los controles hormonales incluyéndolos análisis de niveles de estrógeno en el plasma.

El examen clínico incluye la curva de la temperatura basal, la evacuación del moco cervical y la determinación del tamaño de los folículos por ultrasonido.

La administración de Meriofert se continuará hasta que los niveles de estrógeno y las dimensiones foliculares indiquen que la paciente está en la fase Preovulatoria: Plasma estrógeno 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL.

Diámetro aproximado del folículo dominante 18-22mm.

Índice cervical de acuerdo con máster puntos de cada 12.

Estos dos planes de tratamiento son utilizados:

Plan 1: Administración diaria

La primera administración de 1 vial de Meriofert 75 UI i.m. o s.c. Debe aplicarse en el cuarto día a quinto día de la menstruación espontánea o inducida. El tratamiento de una dosis de 1 vial de Meriofert 75UI diario, debe durar por 7 a 12 días máximo o hasta que se obtenga una adecuada Meriofert puede ser administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inducción de ovulación: El fin del tratamiento es llevar un solo folículo de Graaf a la maduración en espacio de pocos días con una inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG).

La maduración folicular es evaluada por controles hormonales y exámenes clínicos. Los controles hormonales incluyéndolos análisis de niveles de estrógeno en el plasma.

El examen clínico incluye la curva de la temperatura basal, la evacuación del moco cervical y la determinación del tamaño de los folículos por ultrasonido.

La administración de Meriofert se continuará hasta que los niveles de estrógeno y las dimensiones foliculares indiquen que la paciente está en la fase Preovulatoria: Plasma estrógeno 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL.

Diámetro aproximado del folículo dominante 18-22mm.

Índice cervical de acuerdo con máster puntos de cada 12.

Estos dos planes de tratamiento son utilizados:

#### Plan 1: Administración diaria

La primera administración de 1 vial de Meriofert 75 UI i.m. o s.c. Debe aplicarse en el cuarto día a quinto día de la menstruación espontánea o inducida. El tratamiento de una dosis de 1 vial de Meriofert 75UI diario, debe durar por 7 a 12 días máximo o hasta que se obtenga una adecuada maduración folicular.

Cuando es usado conjuntamente con FSH, como sugieren un número de protocolos de tratamiento, la dosis de Meriofert debe ser reducida consecuentemente. El resultado es evaluado diariamente por ultrasonido y control de estrógeno. Si el resultado deseado no es obtenido, el tratamiento puede ser discontinuado o seguir con una dosis de 2 viales/día.

Las dosis diarias excedentes de 150UI pueden ser administradas sólo cuando el paciente se mantiene permanentemente bajo control. La dosis más alta no debe exceder de 450UI de HMG (6 viales de Meriofert) al día. Si por el contrario los niveles de estrógeno en el plasma aumentan muy rápido (100% en 2-3 días). La dosis de Meriofert debe ser reducida en concordancia. 24 a 48 después de la última inyección de Meriofert, se puede administrar una única dosis de 5000 a 10000UI de HCG i.m., Siempre que los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento muestran una apropiada pero no excesiva estimulación folicular.

La ovulación generalmente se da 32 a 48 horas más tarde. En caso de falla, la administración de HCG puede repetirse.

#### Plan 2: Administración cada 2 días.

En este protocolo de tratamiento Meriofert es administrado cada dos días.

Todas las otras condiciones (inicio, duración monitoreo del tratamiento, administración de HCG) son las mismas que se describen en el Plan 1. La primera de los dos planes terapéuticos es comúnmente la más usada. La pareja debe ser avisada que debe tener relaciones sexuales diarias, comenzando el día antes de la administración de HCG hasta que la ovulación se manifieste. El aumento de la temperatura basal debe confirmarla. Si no ocurre embarazo a pesar de la ovulación, el tratamiento puede continuarse siguiendo el mismo protocolo por lo menos 2 cursos de tratamiento. Un curso de tratamiento a las dosis

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



más altas debe ser seguido solo en caso de fallas persistentes y bajo un estricto monitoreo de ultrasonido y endocrinológico.

Inducción de un crecimiento folicular múltiple, durante una técnica médica de reproducción asistida.

La dosis de Meriofert debe ser adaptada a cada paciente de acuerdo con los resultados obtenidos de los controles hormonales diarios y por ultrasonido.

1ra. fase: administrar 150 a 300UI de Meriofert i.m. o s.c. Diarios comenzando el tercer día del ciclo hasta obtener un suficiente crecimiento folicular. Si como se sugiere en varios protocolos, Meriofert es administrado junto con FSH la dosis del anterior debe ser reducida en concordancia.

2da. fase: La ovulación es inducida con una inyección de 5000 a 10000UI de HCG.

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

### 3.2.2. Hulio®.

Expediente : 20215451  
Radicado : 20211237821  
Fecha : 10/11/2021  
Interesado : Pharmaris Colombia S.A.S.

Composición:

Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Hulio en combinación con metrotexato, está indicado para:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.

•El tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Hulio se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea apropiado.

Se ha demostrado que el adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejora la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

#### Artritis reumatoide juvenil idiopática

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hulio puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. No se ha estudiado adalimumab en pacientes menores de 2 años.

#### Artritis relacionada con entesitis

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis activa relacionada con la entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional.

#### Espondiloartritis axial

#### Espondilitis anquilosante (EA)

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

#### Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial severa sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por PCR elevada y / o MRI, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

#### Artritis psoriásica

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que adalimumab reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico medido por rayos X en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad y mejora la función física.

#### Soriasis

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica.

#### Psoriasis en placa pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o son candidatos inapropiados a la terapia tópica y fototerapias.

#### Hidradenitis supurativa (HS)

Hulio está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS.

#### Enfermedad de Crohn

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y / o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.

#### Enfermedad de Crohn pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (desde los 6 años de edad) que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluida la terapia de nutrición primaria y un corticosteroide y / o un inmunomodulador, o que son intolerantes a o tiene contraindicaciones para tales terapias.

#### Colitis ulcerosa

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluido corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas. para tal terapias.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Uveítis

Hulio está indicado para el tratamiento de la panuveítis no infecciosa intermedia, posterior y de la panuveítis en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides, en pacientes que necesitan ahorro de corticosteroides o en quienes el tratamiento con corticosteroides es inapropiado.

### Uveítis pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior crónica no infecciosa pediátrica en pacientes a partir de los 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.  
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (clase III / IV de la NYHA).

### Precauciones y advertencias:

#### Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Hulio. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Hulio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se deben considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hulio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hulio deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hulio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Hulio en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

### Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Hulio, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Hulio.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Hulio y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Hulio en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Hulio.

Otras infecciones oportunistas. Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF, lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hulio. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de hepatitis B. Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal.

Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hulio. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hulio. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hulio e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

#### Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Hulio en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hulio. Existe una asociación con o la uveítis intermedia y los trastornos la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Hulio y de forma regular durante el mismo se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

#### Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones alérgicas no graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Huloio e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

#### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el gr embargo, la incidencia fue rara.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis.

Los datos están basados en ensayos pivotaes que abarcan 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado. La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4% para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmunitario, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens- Johnson.

#### Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

##### Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

##### Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil seguridad conocido de adalimumab.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o control activo.

##### Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis).

La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

#### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis crónica en placas. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

#### Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

#### Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT  $\geq 3$  SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

#### Tratamiento concomitante con azatioprina/6- mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación de adalimumab y azatioprina/6- mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Interacciones:

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin etotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de Hulio y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de Hulio y abatacept no está recomendada.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Población pediátrica y adultos, la dosificación dependerá del tratamiento a seg. (presentación comercial 40 mg)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211237821
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20211237821

**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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Explicar si requiere aprobación de inserto o información para prescribir en la presente solicitud.**

### **3.2.3. BETMAB® SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20224285  
Radicado : 20221038845  
Fecha : 29/03/2022  
Interesado : Seven Pharma Colombia SAS

Composición:  
Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

•Carcinoma metastásico de colon o recto:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

•Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

•Glioblastoma:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

•Carcinoma metastásico de células renales (CCRm): Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

•Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

- Cáncer de mama metastásico (mBC):
- Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.
- La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.
- Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.  
Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.  
Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con bevacizumab.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Suspenda permanentemente el bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI- CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

#### Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

#### Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con bevacizumab.

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

#### Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe suspender el tratamiento con bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas  $\leq$  Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

#### Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

#### Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente ( $> 2,5$  ml de sangre roja) no deben tratarse con bevacizumab.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con bevacizumab.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

#### Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

#### Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

#### Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

#### Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

#### Trastornos oculares:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:

El bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal.

Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de bevacizumab.

Reacciones adversas:

El siguiente perfil de seguridad resumido de Bevacizumab se basa en datos de ensayos clínicos de pacientes con diversas neoplasias malignas, que se tratan predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar / hemoptisis, que es más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

La tabla a continuación lista las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones durante ensayos clínicos y experiencia post marketing:

Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

<b>Sistema inmune</b>	<b>Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.</b>
<b>Infecciones e infestaciones.</b>	<b>Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante</b>
<b>Desordenes de la sangre y el sistema linfático.</b>	<b>Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición.</b>	<b>Deshidratación, anorexia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso.</b>	<b>Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia,</b>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	cefalea, disgeusia, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, encefalopatía hipertensiva.
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.
Trastornos cardiacos	Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis intraabdominal e hipotensión
Trastornos Vasculares	Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.
Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes	Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, lleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fístula rectovaginal y proctalgia.
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar

Acta No. 13 de 2022 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.	Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo.	Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fístula y dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios.	Proteinuria
Desordenes generales y del sitio de administración.	Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pirexia
Sistema reproductivo y trastornos mamarios.	Insuficiencia ovárica y dolor pélvico
Trastorno congénito, familiar y genético	Anomalías fetales
Sentidos especiales	Trastorno del gusto
Investigaciones	Peso disminuido

#### Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea

Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$ ) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

Bevacizumab en combinación con fluoropirimidina- irinotecán o quimioterapia basada en fluoropirimidina- oxaliplatino en mCRC de segunda línea Pacientes que han progresado con un régimen que contiene bevacizumab en mCRC de primera línea:

No se observaron nuevas señales de seguridad cuando se administró bevacizumab en pacientes de mCRC de segunda línea que progresaron con un régimen que contenía bevacizumab en mCRC de primera línea. Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido establecido en la primera y segunda línea de mCRC.

#### Inmunogenicidad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Bevacizumab. Según los datos clínicos, algunos sujetos dieron positivo para el tratamiento de anticuerpos anti-bevacizumab emergentes detectados por un ensayo basado en electrochemiluminiscencia (ECL). Estos sujetos dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto a bevacizumab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de prueba y pueden verse influidos por varios factores, entre ellos el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra bevacizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

#### Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

Las siguientes anomalías de laboratorio de los Grados 3 y 4 (NCI- CTCAE v.3) ocurrieron en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, hemoglobina disminuida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, mayor ratio internacional normalizado (INR).

Se observaron aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel de referencia), tanto con como sin proteinuria, que se asocian con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otro evento adverso que incluye fístulas rectovaginales también se observó con el tratamiento con bevacizumab.

#### Efectos adversos informados durante el uso de bevacizumab posterior a la aprobación

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de bevacizumab posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en conjunto: poliserositis

Cardiovascular: hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos oculares (por uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): pérdida permanente de la visión; endoftalmitis (infecciosa y estéril); inflamación intraocular; desprendimiento de retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia incluyendo conjuntiva, hemorragia vítrea o hemorragia retiniana; flotadores vítreos; hiperemia ocular; dolor o malestar ocular.

Gastrointestinal: úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hémico y linfático: pancitopenia.

Trastornos hepatobiliares: perforación de la vesícula biliar.

Infecciones e infestaciones: fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: osteonecrosis de la mandíbula; osteonecrosis no mandibular (se han observado casos en pacientes pediátricos que han recibido bevacizumab)

Neurológico: síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y encefalopatía hipertensiva

Renal: microangiopatía trombotica renal (manifestada como proteinuria severa)

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:  
perforación del tabique nasal, disfonía e hipertensión pulmonar

Eventos sistémicos (de uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

Congénita, familiar, y trastorno genético: anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapéuticos conocidos embriotóxicos se han observado.

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa- 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

Efecto del bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

- No hay un efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- No hay un efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

Combinación de bevacizumab y sunitinib malato:

Se informó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en pacientes tratados con bevacizumab (10 mg / kg cada dos semanas) y combinación de malato de sunitinib (50 mg al día). MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia.

Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles al suspender el bevacizumab y el malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxano Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC y mBC.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes deben continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

**Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):**

Las dosis recomendadas son 5 mg / kg o 10 mg / kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con Quimioterapia intravenosa basada en 5-FU.

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus- IFL.

Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.

Administre 5 mg / kg cada 2 semanas o 7,5 mg / kg cada 3 semanas cuando se use en combinación con un régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que hayan progresado con un régimen que contenga Bevacizumab de primera línea.

**Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):**

La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

**Glioblastoma:**

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas.

**Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):**

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

**Cáncer de cuello uterino:**

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg / kg cada 3 semanas como infusión intravenosa administrada en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecan.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

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 allegado mediante radicado No. 20221038845

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta estudios preclínicos de farmacodinamia primaria y estudios de toxicología de dosis única, repetidas y toxicidad subaguda. Con respecto a estudios clínicos, presenta:

- **Ensayo fase I de farmacocinética comparativa de dos productos de prueba y el de referencia, el producto de prueba 1, manufacturado por Hetero Biopharma (India), llenado y empacado por laboratorio Richmond (Argentina); el producto de prueba 2, manufacturado y empacado completamente en Hetero Biopharma (India). El interesado informa que no hubo diferencias farmacocinéticas de los productos 1 y 2 con respecto al de referencia.**
- **Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y comparativo que evaluó la eficacia, seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética de una infusión intravenosa de bevacizumab (producto de prueba Cizumab®) versus el producto de referencia, combinados con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; participaron 137 pacientes distribuidos en proporción 2:1, los resultados farmacocinéticos estuvieron por debajo del intervalo 80 a 125% en la medición de AUC<sub>0-T</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>. La variable primaria de eficacia evaluada (tasa de control de la enfermedad) al final del estudio fue del 100% para el grupo hetero bevacizumab y 50% para el grupo comparador. En la variable secundaria de eficacia tasa de respuesta global se encontró un valor de 66.67% en el grupo del medicamento versus 0% en el referente. La inmunogenicidad evaluada por anticuerpos antibevacizumab fue positiva en**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el 9.76% de pacientes del grupo Cizumab® versus 23.53% en el grupo de referencia. No se encontraron diferencias notorias en eventos adversos.

- Estudio fase 4 abierto, prospectivo de postmercadeo en 115 pacientes con tumores sólidos malignos en tratamiento con hetero bevacizumab encontrándose una tasa de respuesta global del 40.9% y tasa de control de la enfermedad de 50.4%.

Con base en lo anterior, la Sala solicita al interesado explicar las diferencias encontradas frente al producto de referencia en:

- Los parámetros farmacocinéticos.
- Resultados de eficacia en el ejercicio clínico.
- Inmunogenicidad.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que no debe incluir indicaciones no aprobadas para el principio activo en Colombia.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar PSUR actualizado.

En cuanto a Calidad, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Finalmente, la Sala considera que revisada la versión 1.0 del PGR, se solicita al interesado:

1. fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población, 2. debido a que en el formato de presentación no se encuentra la información que mencione las agencias de referencia donde se sometió la molécula, se solicita allegar dicha información.

### **3.2.4. ABEVMY®**

Expediente : 20195592  
Radicado : 20211005424 / 20211293611 / 20221017873  
Fecha : 26/01/2022  
Interesado : Mylan GMBH

Composición:

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Indicaciones:**

**Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)**

ABEVMY en asociación con quimioterapia nas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

**Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:**

ABEVMY agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

ABEVMY, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

**Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)**

ABEVMY, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

**Cáncer epitelial de ovario**

ABEVMY, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front-line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

**Carcinoma de cuello uterino**

ABEVMY, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

**Contraindicaciones:**

- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.
- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
  - Cualquiera de los componentes del producto
  - Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
  - Embarazo.

**Precauciones y advertencias:**

**Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas**

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: 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).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

### Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

### Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

#### Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

#### Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

### Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

#### Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con ABEVMY. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de  $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$  desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2\text{g}/24\text{ h}$ .

#### Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

#### Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

#### Tromboembolismo

**Tromboembolismo arterial:** Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

#### Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical).

#### Interacciones:

##### Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

##### Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

##### Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

##### Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

#### Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab  
No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

ABEVMY se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

#### Posología

##### Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de ABEVMY es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

##### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ABEVMY se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego ABEVMY como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de ABEVMY es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con ABEVMY y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de ABEVMY con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con ABEVMY y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

**Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)**

La dosis recomendada de ABEVMY es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

**Cáncer epitelial de ovario**

ABEVMY se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de ABEVMY administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de ABEVMY es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Carcinoma de cuello uterino

ABEVMY se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de ABEVMY es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

### Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. ABEVMY no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

### Modo de administración

ABEVMY es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

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. 2021016088 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

Acta No. 13 de 2022 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 en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para perfusión.

**Indicaciones:**

**Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)**

ABEVMY en asociación con quimioterapia nas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

**Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:**

ABEVMY agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

ABEVMY, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

**Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)**

ABEVMY, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

**Cáncer epitelial de ovario**

ABEVMY, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front-line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

**Carcinoma de cuello uterino**

ABEVMY, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

**Contraindicaciones:**

**-Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
- Cualquiera de los componentes del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

#### Precauciones y advertencias:

#### Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

#### Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

#### Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: 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).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

#### **Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas**

##### **Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)**

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

#### Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

#### Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

### **Cicatrización de heridas**

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

### **Hipertensión**

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

#### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

### **Proteinuria**

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con ABEVMY. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de  $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$  desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2\text{g}/24\text{ h}$ .

### **Hemorragia**

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

### **Hemorragia asociada al tumor**

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM).

Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

#### **Tromboembolismo**

**Tromboembolismo arterial:** Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5- fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

#### **Tromboembolismo venoso:**

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.**

**Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical).**

#### **Interacciones:**

##### **Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab**

**No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).**

##### **Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.**

**No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.**

##### **Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib**

**En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).**

**MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.**

##### **Combinación con terapias basadas en platino o taxanos**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.**

#### **Radioterapia**

**No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.**

**Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.**

**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

**ABEVMY se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.**

**Posología**

**Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)**

**La dosis recomendada de ABEVMY es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.**

**Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.**

**Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:**

**Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**ABEVMY se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego ABEVMY como único agente hasta la progresión de la enfermedad.**

**La dosis recomendada de ABEVMY es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.**

**El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.**

**Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.**

**Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.**

**La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con ABEVMY y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.**

**La dosis recomendada de ABEVMY con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con ABEVMY y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.**

**Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.**

#### **Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)**

**La dosis recomendada de ABEVMY es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.**

**Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.**

#### **Cáncer epitelial de ovario**

**ABEVMY se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de ABEVMY administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.**

**La dosis recomendada de ABEVMY es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### **Carcinoma de cuello uterino**

**ABEVMY se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.**

**La dosis recomendada de ABEVMY es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.**

**Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.**

### **Poblaciones especiales**

**Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.**

**Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.**

**Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.**

### **Población pediátrica**

**No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. ABEVMY no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.**

### **Modo de administración**

**ABEVMY es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.**

**No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.1 del producto Abevmy se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.3.1. Nueva asociación

##### 3.3.1.1. PHESGO

Expediente : 20195976  
Radicado : 20201257160 / 20221020613  
Fecha : 28/01/2022  
Interesado : Productos Roche S.A.  
Composición: Cada vial contiene 600 mg de Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab  
Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de mama incipiente (CMi):

Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;

- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de mama metastásico (CMm):

Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irresecable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones:

Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento <55 % (CMi) o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o una exposición previa acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:	Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:	
Cáncer de mama metastásico <sup>a</sup>	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de:		
			<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	>45 %
Cáncer de mama incipiente	≥55 % <sup>b</sup>	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	Cualquiera de estas opciones	
				≥50 %	Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento

<sup>a</sup> Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

<sup>b</sup> Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

#### Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

#### Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

#### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ( $\geq 5$  %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes:

diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes ( $\geq 1$  %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5$  %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab:

alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

## Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización<sup>a</sup>**

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia <sup>b</sup> Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril <sup>c</sup>	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Disfunción del ventrículo izquierdo <sup>d</sup>	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>e</sup>	0,1	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Lagrimo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>f</sup>	12,9	0	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral <sup>g</sup>		Desconocida	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

<sup>a</sup> La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

<sup>b</sup> En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

<sup>c</sup> En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

<sup>d</sup> En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

<sup>e</sup> La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

<sup>f</sup> Observadas con Phesgo únicamente.

<sup>g</sup> Identificado en el periodo poscomercialización.

## Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

### Phesgo

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

#### Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

#### Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### Pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).

En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA) (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ( $\geq 1,0$  %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ( $\geq 1,0$  %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

## Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

#### Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

#### Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

#### Experiencia poscomercialización

No procede

#### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

#### Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

#### Trastuzumab intravenoso

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7- desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Administración de Phesgo

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación <sup>a, b</sup>
<i>Dosis de carga</i>	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
<i>Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)</i>	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

<sup>a</sup> Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

<sup>b</sup> El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

#### Cáncer de mama incipiente (CMi)

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Phesgo durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con quimioterapia.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

#### Cáncer de mama metastásico (CMm)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

#### Reacciones relacionadas con la inyección

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.

#### Hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

##### Uso en geriatría

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de  $\geq 65$  años de edad.

#### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

#### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

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. 2021016089 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.3.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201257160
- Información para prescribir versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201257160

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.3.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 600 mg de Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### Indicaciones:

**Cáncer de mama incipiente (CMI):**

**Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:**

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea  $>2$  cm de diámetro o con afectación

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;

- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

#### **Cáncer de mama metastásico (CMm):**

**Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irreseccable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.**

#### **Contraindicaciones:**

**Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.**

#### **Precauciones y advertencias:**

#### **Advertencias y precauciones generales:**

**Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.**

#### **Disfunción del ventrículo izquierdo**

**Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.**

**No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento <55 % (CMi) o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una exposición previa acumulada a las antraciclinas de  $>360 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI  $<50 \%$  durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

**Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:	Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:
Cáncer de mama metastásico <sup>a</sup>	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de:	
			<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
Cáncer de mama incipiente	≥55 % <sup>b</sup>	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	Cualquiera de estas opciones	
			<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	≥50 %

<sup>a</sup> Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

<sup>b</sup> Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

### Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

#### **Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

#### **Abuso y dependencia del fármaco**

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

#### **Capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Ensayos clínicos**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ( $\geq 5$  %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes:

diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes ( $\geq 1$  %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5$  %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab:

alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

#### Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMI pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización<sup>a</sup>**

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia <sup>b</sup> Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril <sup>c</sup>	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Disfunción del ventrículo izquierdo <sup>c</sup>	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>c</sup>	0,1	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Lagrimeo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>f</sup>	12,9	0	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral <sup>g</sup>		Desconocida	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

<sup>a</sup> La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

<sup>b</sup> En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

<sup>c</sup> En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

<sup>d</sup> En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

<sup>e</sup> La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

<sup>f</sup> Observadas con Phesgo únicamente.

<sup>g</sup> Identificado en el periodo poscomercialización.

## Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

### Phesgo

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

#### **Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión**

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

#### **Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

#### **Alteraciones analíticas**

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### **Pertuzumab y trastuzumab i.v.**

#### **Disfunción del ventrículo izquierdo**

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5- fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA) (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

#### Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ( $\geq 1,0$  %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ( $\geq 1,0$  %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

#### Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

#### **Alteraciones analíticas**

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

#### **Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)**

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

#### **Experiencia postcomercialización**

**No procede**

#### **Interacciones:**

**No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.**

#### **Pertuzumab intravenoso**

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

#### **Trastuzumab intravenoso**

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7- desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

**Selección de los pacientes**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

#### **Administración de Phesgo**

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

#### **Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente**

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

#### **Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación <sup>a, b</sup>
<i>Dosis de carga</i>	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
<i>Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)</i>	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

<sup>a</sup> Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

<sup>b</sup> El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Cáncer de mama incipiente (CMi)**

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Phesgo durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con quimioterapia.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

### **Cáncer de mama metastásico (CMm)**

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

### **Dosis diferidas u omitidas**

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

### **Modificaciones de la dosis**

**No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

#### **Reacciones relacionadas con la inyección**

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.

#### **Hipersensibilidad y anafilaxia**

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.

#### **Disfunción del ventrículo izquierdo**

Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

#### **Pautas posológicas especiales**

##### **Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

##### **Uso en geriatría**

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de  $\geq 65$  años de edad.

##### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

##### **Disfunción hepática**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

#### **3.3.2. Nueva forma farmacéutica**

##### **3.3.2.1. DARZALEX® 120 SC MG/ML**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Expediente : 20224974  
Radicado : 20221056433  
Fecha : 07/04/2022  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

### Composición:

Cada mL de contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

### Indicaciones:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, , para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

### Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones y advertencias:

#### Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 10% (66/683) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRI después de la administración de DARZALEX® SC fue 3.2 horas (rango 0.15-83 horas). La mayoría de las RRI ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRI tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRI pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados y asesorados con respecto a las RRI, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si ocurre una reacción anafiláctica o reacciones que ponen en riesgo la vida (Grado 4), instituir cuidados de emergencia apropiados y discontinuar DARZALEX® SC de forma permanente.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las inyecciones de DARZALEX® SC. Los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos adicionales después de la inyección para manejar las complicaciones respiratorias. Considerar recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides para inhalación para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base .

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEXTM. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

#### Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC se debe tipificar y cribar a los pacientes. En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

#### Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con daratumumab. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX® SC y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX® SC. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX® SC, suspender el tratamiento con DARZALEX® SC y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® SC en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

#### Reacciones Adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso.

Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

#### Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 490 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ( $\geq 20\%$  de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en  $\geq 5\%$  de los pacientes (6% IV frente a 6% SC). La Tabla 5 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 5: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones relacionadas a la infusión <sup>a</sup>	13	2	0	34	5	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	30	1	0	25	2	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>c</sup>	10	1	0	16	0	0
Disnea <sup>d</sup>	6	1	0	11	1	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>e</sup>	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

<sup>a</sup> Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión

<sup>b</sup> Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

<sup>c</sup> Tos, tos productiva

<sup>d</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>e</sup> Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 6.





Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, y en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ( $\geq 20\%$  de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd).

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.



Tabla 7: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1
Diarrea	33	3	45	5	24	1
Vómitos	21	0	11	0	12	1
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Pirexia	34	0	23	2	36	1
Astenia	24	3	29	3	15	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4
Edema periférico <sup>a</sup>	13	1	18	3	19	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	39	0	43	3	13	0
Bronquitis <sup>c</sup>	16	0	14	2	3	0
Neumonía <sup>d</sup>	13	7	20	14	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3
Mareo	10	0	9	0	9	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	22	3	17	5	18	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>e</sup>	24	0	14	0	7	0
Disnea <sup>f</sup>	4	0	22	3	16	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción	13	0	9	0	13	0
Prurito	12	0	3	0	6	1

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares						
Hipertensión	13	6	2	2	1	1

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

- <sup>a</sup> Edema, edema periférico, hinchazón periférica.
- <sup>b</sup> Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral
- <sup>c</sup> Bronquitis, Bronquitis viral
- <sup>d</sup> Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana
- <sup>e</sup> Tos, tos productiva
- <sup>f</sup> Disnea, disnea de esfuerzo

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

**Tabla 8: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040**

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12

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

### Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos

Sincope

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas										
Reacciones relacionadas a la infusión <sup>a</sup>	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>										
Bronquitis <sup>b</sup>	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía <sup>c</sup>	26	14	16	6	11	7	19	15	18	14
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



# MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
<b>Trastornos vasculares</b>										
Hipertensión <sup>e</sup>	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>										
Tos <sup>f</sup>	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea <sup>g</sup>	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar <sup>h</sup>	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo</b>										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrió	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico <sup>i</sup>	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

<sup>a</sup> Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

<sup>b</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

<sup>c</sup> Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.

<sup>d</sup> Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

<sup>e</sup> Incremento de la presión arterial, hipertensión.

<sup>f</sup> Tos alérgica, tos, tos productiva.

<sup>g</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>h</sup> Congestión pulmonar, edema pulmonar.

<sup>i</sup> Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

## Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 10.

**Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV**

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237	D-Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

#### Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 9.1% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRIs de grado 3 en el 1.4% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRIs de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

#### Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 8.9%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. Las ISRs más comunes (≥1%) fueron eritema, dolor, moretones, erupción, hemorragia prurito.

#### Infecciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) frente a los grupos de daratumumab IV (50.0%). las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más frecuente reportada en los estudios.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab IV, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 27%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m<sup>2</sup> se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m<sup>2</sup> se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En estudios con controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada con daratumumab intravenoso, las infecciones fatales (Grado 5) se reportaron como sigue:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kda: 5%, Kda: 3%; D-Kdb: 0%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m<sup>2</sup> se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m<sup>2</sup> se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 11.





**Tabla 11: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>
Reacción adversa (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>
Infección por citomegalovirus <sup>a</sup> (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Pancreatitis <sup>b</sup> (1%)

<sup>a</sup> Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

<sup>b</sup> Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

### Otras poblaciones especiales

#### Ancianos

De los 3400 pacientes que recibieron daratumumab (n=683 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=1827), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía.

#### Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 12. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente mayor o igual que 1/10

Frecuente mayor o igual que 1/100 a <1/10

Poco frecuente mayor o igual que 1/1 000 a <1/100

Raro mayor o igual que 1/10 000 a <1/1 000

Muy raro <1/10 000, incluyendo reportes aislados

Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la Tabla 12, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

**Tabla 12: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab**

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro

Interacciones:

Interacciones fármaco – fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción fármaco-fármaco.

Como un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$ , es poco probable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen las principales rutas de eliminación. Como tal, no se espera que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten la eliminación de daratumumab. Debido a la alta afinidad a un epítipo único en CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de la farmacocinética clínica de las formulaciones IV o SC de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® SC sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEXTM puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo: lenalidomida,) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:  
**Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)**

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:



**Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclicos de 4 semanas)**

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semana 1 a 8 <sup>b</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Consolidación		

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

**Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas**

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con, DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

**DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:**

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

**Medicamentos concomitantes recomendados**

**Medicamentos previos a la inyección**

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

**Monoterapia:**

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

**Terapia de combinación:**

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de administración de DARZALEX® SC (ver sección Estudios clínicos).

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina o equivalente).

**Medicamentos posteriores a la inyección**

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIs retardadas, de la siguiente manera:

**Monoterapia:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

**Terapia de combinación:**

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja ( $\leq 20$  mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta RRIs importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

Adicionalmente, para los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro inyecciones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección pueden ser discontinuados a discreción del médico.

**Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster**

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

**Poblaciones especiales**

**Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)**

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

**Ancianos (de 65 años de edad y mayores)**

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

**Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 13 de 2022 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 de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221056433
- Información para prescribir versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221056433

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento allegado por el interesado.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1. RINVOQ®

Expediente : 20178268  
Radicado : 20221013512  
Fecha : 21/01/2022  
Interesado : AbbVie SAS

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 15 mg de Upadacitinib.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación de prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), ya sea en monoterapia o en combinación con Metotrexato.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir e inserto CCDS 0520721, Julio 2021 allegado mediante radicado20221013512

Nuevas indicaciones

Artritis reumatoide

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

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico.

Nueva dosificación y grupo etario

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

#### Dermatitis atópica

##### Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes que presentan una carga de enfermedad elevada.
- Para los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día, puede ser apropiada una dosis de 30 mg una vez al día.
- Se debe considerar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

Para los pacientes  $\geq 65$  años, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

##### Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ para adolescentes que pesen al menos 40 kg es de 15 mg una vez al día.

#### Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

#### Administración

Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

#### Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Dosis olvidada

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

### Interrupción de la dosis

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

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

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

### Dosificación en poblaciones especiales

#### Pediátrica

##### Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan  $<40$ kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

##### Artritis reumatoide

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

#### Geriátrica



De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos. Basado en los datos limitados de pacientes de 65 años en adelante, hubo una mayor tasa de eventos adversos generales con la dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con la dosis de 15 mg.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Infecciones serias

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

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

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

#### Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

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

#### Reactivación viral

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

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

#### Vacunación

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

#### Malignidad

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

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

#### Cáncer de piel no melanoma

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

#### Tromboembolismo venoso

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

#### Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

#### Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia ( $ANC < 1000$  células/mm<sup>3</sup>). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de  $ALC < 500$  células/mm<sup>3</sup> en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

#### Lípidos

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

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

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

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

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

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

#### Productos medicinales inmunodepresores

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

#### Perforaciones gastrointestinales

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

#### Nuevas reacciones adversas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	

\*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.  
\*\* El herpes simple incluye el herpes oral

## Reacciones adversas específicas

### Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ15 mg fue del 27.4% comparado con el 20.9% en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg fue del 19.5%, en comparación con el 24.0% en el grupo con MTX. Latasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ15 mg fue del 1.2% en comparación con el 0.6% en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg fue del 0.6%, en comparación con el 0.4% en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

#### Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ15 mg fue del 0.5% en comparación con el 0.3% en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg y el 0.2% en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ15 mg fue <0.1% en comparación con <0.1% en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg fue del 0.6% en comparación con el 0.2% en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

#### Perforaciones gastrointestinales

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ15 mg fue del 0.2% en comparación con el 0% en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg o en el grupo con MTX. Latasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2%) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ15 mg en comparación con un evento (0.1%) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2%) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanintransaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1% y 1.5% de los pacientes tratados con RINVOQ15 mg, en comparación con 1.5% y 0.7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8% y el 0.4% de los pacientes tratados con RINVOQ15 mg, en comparación con el 1.9% y el 0.9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

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

#### Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ15 mg se resumen a continuación:

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

#### Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0% y el 0.3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

#### Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1% y <0.1% de los pacientes de los grupos con RINVOQ15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición en el 0.9% y el 0.7% de los pacientes de los grupos con RINVOQ15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1% de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Dermatitis atópica

### Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

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

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) <sup>a</sup>	Herpes simple <sup>b</sup> Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal <sup>c</sup>	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
<sup>a</sup> Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup> Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral <sup>c</sup> Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

#### Reacciones Adversas Específicas

#### Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

#### Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eccema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg fue del 0.7% y del 0.8%, respectivamente, en comparación con el 0.4% en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eccema herpético para los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

#### Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg fue del 0% y del 0.4%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

#### Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

#### Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg en comparación con 1 evento (0.1%) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de AD fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT)  $\geq 3$  x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7%, el 1.4% y el 1.1% de los pacientes tratados con RINVOQ 15mg, 30mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2%, 1.1% y el 0.9% de los pacientes tratados con RINVOQ 15mg, 30mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

### Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg, respectivamente.

•La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg, respectivamente.

•La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.

•La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09mmol/L en los grupos de RINVOQ 15mg y 30mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

### Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK  $>5$  x (ULN) se notificaron en el 3.3%, 4.4% y el 1.7% de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15mg, 30mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos  $>5$  x ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

### Neutropenia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, se presentaron en el 0.4%, 1.3% y 0% de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15mg, 30mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

#### Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, se presentaron en el 0.1%, 0.3% y 0.1% de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15mg, 30mg y placebo, respectivamente.

#### Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0%, 0.1% y 0% de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15mg, 30mg y placebo, respectivamente.

#### Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15mg fue similar en adolescentes y adultos.

#### Nuevas interacciones

##### Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4

##### Inductores fuertes de la CYP3A4

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
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 presenta los siguientes estudios clínicos M16-045, M16-047, M18-891, M17-377, para soportar la indicación “...*tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico*”. Los estudios incluyeron pacientes en quienes había fracasado la terapia tópica y habían requerido terapia sistémica en los últimos 6 meses, 3 estudios fueron comparativos con placebo y 1 con dupilumab, los estudios comparados con placebo incluyeron un poco más de 300 pacientes entre 12 y 17 años y se encuentran en desarrollo. Los estudios muestran una mejora consistente en la evaluación del Área de Eczema e Índice de Severidad (EASI-75%) y de otros desenlaces, en 2 de los estudios se presenta seguimiento de 52 semanas. La Sala solicita al interesado que presente información clínica adicional en el grupo de pacientes de 12 a 17 años con un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento, dado que se espera un tratamiento a largo plazo y actualmente existen dudas sobre la seguridad del grupo de medicamentos inhibidores de Janus quinasa (JAK), en relación con el incremento de mortalidad, cáncer y eventos cardiovasculares.

La Sala solicita al interesado que presente los resultados de eficacia y seguridad de los estudios discriminando los pacientes candidatos a terapia sistémica de aquellos que habían recibido tratamiento sistémico previo.

**3.4.1.2. JARDIANCE® tabletas 10 mg  
JARDIANCE® tabletas 25 mg**

Expediente : 20073367 / 20061998  
Radicado : 20221015842 / 20221015848  
Fecha : 25/01/2022  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
3. Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con EGFR menor de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

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 indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión V\_18 del 20 de septiembre de 2021
- Inserto Versión No. 2021SEP20\_V18

Nuevas indicaciones

1) Control glucémico:

JARDIANCE® está indicado cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

2)Prevención de eventos cardiovasculares:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



JARDIANCE® está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

### 3) Falla cardíaca:

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y administración

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

Falla cardíaca

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

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos

Pacientes con deterioro renal

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico
- Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Falla Cardíaca

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tratamiento de pacientes con falla cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo 2

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

**Pacientes con deterioro hepático**

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

**Pacientes de edad avanzada**

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

**Terapia combinada**

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

**Dosis omitidas**

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

**Población pediátrica**

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

**Nuevas precauciones y advertencias**

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

**Cetoacidosis**

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Forurnier (fascitis necrotizante genital. Perinealy perianal)

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Diabetes mellitus tipo 2

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Falla cardíaca

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Monitoreo de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

### Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

### Nuevas reacciones adversas

#### Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR $\gamma$ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. [53] Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. [10] En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

#### Falla cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N= 3726) o fracción de eyección preservada (N=5895) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue consistente para todas las indicaciones estudiadas.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

	<u>Empagliflozina</u>
<u>Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	<b>Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales<sup>a</sup></b> <b>Infección de las vías urinarias<sup>a</sup> (incluidas pielonefritis y urosepsis)<sup>b</sup> [20]</b> <b>Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)<sup>b,d</sup> [19]</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)<sup>a</sup></b> <b>Cetoacidosis<sup>b,d</sup></b>
Trastornos gastrointestinales	<b>Estreñimiento [54]</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Prurito</b> <b>Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria)<sup>b</sup> [54]</b> <b>Angioedema<sup>b</sup> [55]</b>
Trastornos vasculares	<b>Depleción del volumen<sup>a</sup></b>
Trastornos renales y urinarios	<b>Aumento de la micción<sup>a</sup></b> <b>Disuria</b>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Sed</b>
Exploraciones complementarias	<b>Disminución de tasa de filtración glomerular<sup>a</sup></b> <b>Aumento de la creatinina en sangre<sup>a</sup></b> <b>Incremento de hematocrito<sup>c</sup> [56]</b> <b>Incremento de lípidos en suero<sup>c</sup> [56]</b>

a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus

b derivados de la experiencia poscomercialización

c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional

d observados en pacientes con diabetes mellitus

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver Tabla a continuación).

### Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea [5], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [57]. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9(lina+met) y 1245.25 – TS1)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
<b>Monoterapia (1245.20) (24 semanas)</b>			
N	<b>229</b>	<b>224</b>	<b>223</b>
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con metformina (1245.23<sup>(met)</sup>) (24 semanas)</b>			
N	<b>206</b>	<b>217</b>	<b>214</b>
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23<sup>(met+SU)</sup>) (24 semanas)</b>			
N	<b>225</b>	<b>224</b>	<b>217</b>
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)</b>			
N	<b>165</b>	<b>165</b>	<b>168</b>
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas<sup>2</sup>/ 78 semanas)</b>			
N	<b>170</b>	<b>169</b>	<b>155</b>
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
<b>En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas<sup>2</sup>/ 52 semanas)</b>			
N	<b>188</b>	<b>186</b>	<b>189</b>
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
<b>En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)<sup>d</sup></b>			
N	<b>n = 110</b>	<b>n = 112</b>	<b>n = 110</b>
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
<b>EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> (1245.25)</b>			
N	<b>2333</b>	<b>2345</b>	<b>2342</b>
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre  $\leq 70$  mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

<sup>1</sup> Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

<sup>2</sup> La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

<sup>3</sup> Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02, Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4.4]

## Infección de las vías urinarias

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

#### Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

#### Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

#### Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante. En los pacientes de  $\geq 75$  años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes,  $n = 13402$ ), la frecuencia de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg - 1,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPAREG OUTCOME®).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en la indicación “...en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%” las diferencias con respecto al grupo placebo son pequeñas en el desenlace compuesto que engloba riesgo de hospitalización, mortalidad en general y mortalidad asociada a riesgo cardiovascular, adicionalmente, las comparaciones indirectas muestran que el producto de la referencia tiene un menor desempeño comparado con un agente de referencia como espironolactona; por lo anterior, la Sala considera que requiere más estudios con mayor tiempo de seguimiento en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada (mayor a 40%).

Adicionalmente, la Sala considera que la indicación “3. *Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular*”, no corresponde realmente a una indicación e informa al interesado lo señalado en otros conceptos:

“...en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones “*Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los*

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*cuales se aplica un medicamento”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.*

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindicuen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

En consecuencia, las indicaciones aprobadas quedan como se conceptuó en el Acta 09 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4.

#### “Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:
  1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
  2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

#### Falla cardíaca

- En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético”.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En relación con la nueva indicación solicitada la Sala se pronunciará una vez el interesado allegue la respuesta a los requerimientos del presente concepto.

**3.4.1.3. NEUPRO® 2 mg/24h**  
**NEUPRO® 4 mg/24h**  
**NEUPRO® 6 mg/24h**  
**NEUPRO® 8 mg/24h**

Expediente : 20127403/ 20019920 / 20019919 / 20019918  
Radicado : 20221018702/ 20221018705 / 20221018708 / 20221018712  
Fecha : 27/01/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup> contiene 4,5 mg de Rotigotina  
Cada parche transdérmico de 20 cm<sup>2</sup> contiene 9 mg de Rotigotina  
Cada parche transdérmico de 30 cm<sup>2</sup> contiene 13,5 mg de Rotigotina  
Cada parche transdérmico de 40 cm<sup>2</sup> contiene 18 mg de Rotigotina

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: (Del Registro)

Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir sin l-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off").

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.  
Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión Rotigotina CCDS. V2.0-23-Apr-2019-PR187778 CCDS. V3.0-15-Sep-2020-PR PR229491
- Inserto versión Rotigotina CCDS. V2.0-23-Apr-2019-PR187778 CCDS. V3.0-15-Sep-2020-PR PR229491

#### Nuevas indicaciones

Neupro® está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios avanzados, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve inconsistente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fluctuaciones de fin de dosis u“on-off”).

#### Nuevas precauciones y advertencias

Si un paciente con enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales.

#### Imagenología por resonancia magnética y cardioversión

La capa externa de Neupro® contiene aluminio. Para evitar quemaduras en la piel se debe retirar el parche de Neupro® cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión.

#### Hipotensión Ortostática

Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro®, pero con una incidencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo. Se debe considerar el monitoreo de la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico.

#### Síncope

Se han observado síncope en los ensayos clínicos asociados con rotigotina, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se debe preguntar a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave sobre síntomas de síncope y pre-síncope, ya que los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante fueron excluidos de estos ensayos.

#### Inicio repentino del sueño y somnolencia

El tratamiento con rotigotina se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debe reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En caso de que se produzca, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento.

#### Trastornos del control de impulsos y otros trastornos relacionados

Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por la aparición de trastornos del control de impulsos y trastornos relacionados, incluyendo el síndrome de desregulación de la dopamina. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina pueden aparecer síntomas por trastornos compulsivos del comportamiento incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente. En algunos pacientes bajo tratamiento con rotigotina, se observó el síndrome de desregulación de la dopamina. Si estos síntomas aparecen se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento gradualmente.

#### Síndrome neuroléptico maligno

Se han reportado síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto, se recomienda reducir gradualmente el tratamiento.

#### Síndrome de abstinencia a los agonistas de la dopamina

Se han notificado síntomas que sugieren el síndrome de abstinencia a los agonistas de la dopamina (por ejemplo, dolor, fatiga, depresión, sudoración y ansiedad) al retirar de forma abrupta la terapia dopaminérgica, en consecuencia, se recomienda disminuir de forma gradual el tratamiento.

#### Pensamientos y conductas anormales

Se han reportado pensamientos y conductas anormales que pueden consistir en varias manifestaciones incluyendo ideación paranoide, delirio, alucinaciones, confusión, conductas de tipo psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirium.

#### Complicaciones fibróticas

Casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca han sido reportados en algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa.

Aunque las reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínea de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también pueden producirlos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Neurólépticos

No se debe administrar neurólépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina.

#### Monitorización oftalmológica

Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión.

#### Aplicación de calor

No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como el sauna o un baño caliente) en la zona del parche.

#### Reacciones en el sitio de aplicación

Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día (por ejemplo, cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación, se debe evaluar el balance riesgo-beneficio para el paciente.

Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea.

Se debe interrumpir el uso de Neupro® si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (por ejemplo, exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito).

#### Edema periférico

En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses.

#### Reacciones adversas dopaminérgicas

La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesias y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina.

#### Sensibilidad a los sulfitos

Neupro® contiene metabisulfito de sodio, el sulfito puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos, y episodios asmáticos que amenacen la vida o menos severos en pacientes susceptibles.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rotigotina puede tener una influencia importante en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino de sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (por ejemplo, manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido.

## Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción adecuado para evitar el embarazo durante el tratamiento con rotigotina.

### Embarazo

No hay datos adecuados del uso de rotigotina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo.

### Lactancia

Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en humanos, se espera inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia o el tratamiento con rotigotina.

## Nuevas reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.307 pacientes tratados con Neupro® y 607 tratados con placebo, se calculó que el 72,5% de los pacientes tratados con Neupro® y el 58,0% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa.

Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náusea y vómito. Estas son usualmente de leves a moderadas en intensidad y transitorias, aunque continúe el tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas (RA) reportadas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro® son náuseas, vómito, reacciones en el sitio de aplicación, somnolencia, mareos y dolor de cabeza.

En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en la Monografía e inserto, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro® parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las reacciones en el lugar de aplicación fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 4,3% de los pacientes.

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas del conjunto de estudios mencionados anteriormente en pacientes con enfermedad de Parkinson y la experiencia posterior a la comercialización.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan listadas por frecuencias (número de pacientes que se espera padezcan la reacción) de acuerdo con las siguientes categorías: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



# MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad que puede incluir angioedema, edema lingual y edema labial		
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción <sup>(1)</sup> (incluyendo alucinaciones, alucinaciones visuales, ilusiones), insomnio, trastorno del sueño, pesadillas, sueños anormales, trastornos del control de impulsos <sup>(a)(d)</sup> (incluyendo ludopatía, estereotipia / actos compulsivos como el jugueteo (punding), episodios de atracón / trastornos de la alimentación <sup>(b)</sup> , compras compulsivas <sup>(c)</sup> )	Crisis de sueño / episodios de sueño repentino, paranoia, trastornos del deseo sexual <sup>(a)</sup> (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), estado de confusión, desorientación <sup>(d)</sup> , agitación <sup>(d)</sup>	Trastorno psicótico, trastorno obsesivo-compulsivo, comportamiento agresivo / agresión, <sup>(b)</sup> delirios <sup>(d)</sup> , delirium <sup>(d)</sup>	Síndrome de desregulación dopaminérgica <sup>(c)</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Alteraciones de la conciencia NEC <sup>(a)</sup> (incluyendo síncope, síncope vasovagal, pérdida de conciencia), discinesia, mareos posturales, letargo		Convulsión	Síndrome de la cabeza caída <sup>(c,d)</sup>
Trastornos oculares			Visión borrosa, trastornos visuales, fotopsia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Fibrilación auricular	Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática, hipertensión	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo (singulto)			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia	Dolor abdominal		Diarrea <sup>(c)</sup>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, hiperhidrosis, prurito,	Prurito generalizado, irritación cutánea, dermatitis de contacto	Rash generalizado	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de aplicación e instilación <sup>(a)</sup> (incluyendo eritema, prurito, irritación, rash, dermatitis, vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad)	Edema periférico, problemas de astenia <sup>(a)</sup> (incluyendo fatiga, astenia, malestar)		Irritabilidad	
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso	Aumento de enzimas hepáticas (incluyendo GGT, GPT y GOT), aumento de peso, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de CPK <sup>(d)</sup>		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiólisis <sup>(e)</sup>

<sup>(a)</sup> Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA)

<sup>(b)</sup> Observado en estudios abiertos

<sup>(c)</sup> Observado durante la post-comercialización

<sup>(d)</sup> Observado en la base de datos de estudios doble ciego controlados con placebo en 2011

<sup>(e)</sup> Observado únicamente en pacientes con enfermedad de Parkinson

## Descripción de algunas reacciones adversas

### Inicio repentino del sueño y somnolencia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



El uso de rotigotina se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de inicio súbito de sueño.

En casos aislados, el “inicio súbito del sueño” se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidente vehicular.

#### Trastornos del control de impulsos

Ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente son síntomas que pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo rotigotina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Nuevas interacciones

##### Antagonistas de la dopamina

Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolépticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro® por lo que debería evitarse su administración conjunta.

##### Medicamentos sedantes

Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o al tomar alcohol junto con rotigotina.

##### L-dopa y carbidopa

La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina no afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La incidencia de algunas reacciones adversas como alucinaciones, discinesias y edema periférico es generalmente más alta cuando se combina con L-dopa.

##### Domperidona

La administración simultánea de domperidona con rotigotina no tiene efecto en la farmacocinética de rotigotina.

##### Anticonceptivos orales

La administración simultánea de rotigotina 3mg/24 horas con anticonceptivos orales no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel).

No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Omeprazol

La administración simultánea de omeprazol (inhibidor CYP2C19), a dosis de 40 mg/día no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos.

**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 las modificaciones como solicita el interesado, para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

### Nuevas indicaciones

Neupro® está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios avanzados, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve inconsistente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fluctuaciones de fin de dosis u“on-off”).

### Nuevas precauciones y advertencias

Si un paciente con enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales.

### Imagenología por resonancia magnética y cardioversión

La capa externa de Neupro® contiene aluminio. Para evitar quemaduras en la piel se debe retirar el parche de Neupro® cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión.

### Hipotensión Ortostática

Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro®, pero con una incidencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo. Se debe considerar el monitoreo de la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico.**

#### **Síncopes**

**Se han observado síncope en los ensayos clínicos asociados con rotigotina, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se debe preguntar a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave sobre síntomas de síncope y pre-síncope, ya que los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante fueron excluidos de estos ensayos.**

#### **Inicio repentino del sueño y somnolencia**

**El tratamiento con rotigotina se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debe reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En caso de que se produzca, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento.**

#### **Trastornos del control de impulsos y otros trastornos relacionados**

**Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por la aparición de trastornos del control de impulsos y trastornos relacionados, incluyendo el síndrome de desregulación de la dopamina. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina pueden aparecer síntomas por trastornos compulsivos del comportamiento incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente. En algunos pacientes bajo tratamiento con rotigotina, se observó el síndrome de desregulación de la dopamina. Si estos síntomas aparecen se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento gradualmente.**

#### **Síndrome neuroléptico maligno**

**Se han reportado síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto, se recomienda reducir gradualmente el tratamiento.**

#### **Síndrome de abstinencia a los agonistas de la dopamina**

**Se han notificado síntomas que sugieren el síndrome de abstinencia a los agonistas de la dopamina (por ejemplo, dolor, fatiga, depresión, sudoración y ansiedad) al retirar de forma abrupta la terapia dopaminérgica, en consecuencia, se recomienda disminuir de forma gradual el tratamiento.**

#### **Pensamientos y conductas anormales**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado pensamientos y conductas anormales que pueden consistir en varias manifestaciones incluyendo ideación paranoide, delirio, alucinaciones, confusión, conductas de tipo psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirium.

#### **Complicaciones fibróticas**

Casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca han sido reportados en algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa.

Aunque las reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolílica de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también pueden producirlos.

#### **Neurolépticos**

No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina.

#### **Monitorización oftalmológica**

Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión.

#### **Aplicación de calor**

No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como el sauna o un baño caliente) en la zona del parche.

#### **Reacciones en el sitio de aplicación**

Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día (por ejemplo, cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación, se debe evaluar el balance riesgo-beneficio para el paciente.

Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Se debe interrumpir el uso de Neupro® si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (por ejemplo, exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito).**

#### **Edema periférico**

**En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses.**

#### **Reacciones adversas dopaminérgicas**

**La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesias y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina.**

#### **Sensibilidad a los sulfitos**

**Neupro® contiene metabisulfito de sodio, el sulfito puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos, y episodios asmáticos que amenacen la vida o menos severos en pacientes susceptibles.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**Rotigotina puede tener una influencia importante en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino de sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (por ejemplo, manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido.**

#### **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia**

##### **Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres**

**Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción adecuado para evitar el embarazo durante el tratamiento con rotigotina.**

##### **Embarazo**

**No hay datos adecuados del uso de rotigotina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Lactancia

Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en humanos, se espera inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia o el tratamiento con rotigotina.

### Nuevas reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.307 pacientes tratados con Neupro® y 607 tratados con placebo, se calculó que el 72,5% de los pacientes tratados con Neupro® y el 58,0% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa.

Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náusea y vómito. Estas son usualmente de leves a moderadas en intensidad y transitorias, aunque continúe el tratamiento.

Las reacciones adversas (RA) reportadas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro® son náuseas, vómito, reacciones en el sitio de aplicación, somnolencia, mareos y dolor de cabeza.

En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en la Monografía e inserto, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro® parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las reacciones en el lugar de aplicación fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 4,3% de los pacientes.

### Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas del conjunto de estudios mencionados anteriormente en pacientes con enfermedad de Parkinson y la experiencia posterior a la comercialización.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan listadas por frecuencias (número de pacientes que se espera padezcan la reacción) de acuerdo con las siguientes categorías: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



# MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad que puede incluir angioedema, edema lingual y edema labial		
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción <sup>(1)</sup> (incluyendo alucinaciones, alucinaciones visuales, ilusiones), insomnio, trastorno del sueño, pesadillas, sueños anormales, trastornos del control de impulsos <sup>(a)(d)</sup> (incluyendo ludopatía, estereotipia / actos compulsivos como el jugueteo (punding), episodios de atracón / trastornos de la alimentación <sup>(b)</sup> , compras compulsivas <sup>(c)</sup> )	Crisis de sueño / episodios de sueño repentino, paranoia, trastornos del deseo sexual <sup>(a)</sup> (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), estado de confusión, desorientación <sup>(d)</sup> , agitación <sup>(d)</sup>	Trastorno psicótico, trastorno obsesivo-compulsivo, comportamiento agresivo / agresión, <sup>(b)</sup> delirios <sup>(d)</sup> , delirium <sup>(d)</sup>	Síndrome de desregulación dopaminérgica <sup>(c)</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Alteraciones de la conciencia NEC <sup>(a)</sup> (incluyendo síncope, síncope vasovagal, pérdida de conciencia), discinesia, mareos posturales, letargo		Convulsión	Síndrome de la cabeza caída <sup>(c,d)</sup>
Trastornos oculares			Visión borrosa, trastornos visuales, fotopsia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Fibrilación auricular	Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática, hipertensión	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo (singulto)			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia	Dolor abdominal		Diarrea <sup>(c)</sup>

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, hiperhidrosis, prurito,	Prurito generalizado, irritación cutánea, dermatitis de contacto	Rash generalizado	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de aplicación e instilación <sup>(a)</sup> (incluyendo eritema, prurito, irritación, rash, dermatitis, vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad)	Edema periférico, problemas de astenia <sup>(a)</sup> (incluyendo fatiga, astenia, malestar)		Irritabilidad	
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso	Aumento de enzimas hepáticas (incluyendo GGT, GPT y GOT), aumento de peso, aumento de la frecuencia cardíaca aumento de CPK <sup>(d)</sup>		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiólisis <sup>(e)</sup>

<sup>(a)</sup> Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA)

<sup>(b)</sup> Observado en estudios abiertos

<sup>(c)</sup> Observado durante la post-comercialización

<sup>(d)</sup> Observado en la base de datos de estudios doble ciego controlados con placebo en 2011

<sup>(e)</sup> Observado únicamente en pacientes con enfermedad de Parkinson

## Descripción de algunas reacciones adversas

### Inicio repentino del sueño y somnolencia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



**El uso de rotigotina se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de inicio súbito de sueño. En casos aislados, el “inicio súbito del sueño” se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidente vehicular.**

#### **Trastornos del control de impulsos**

**Ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente son síntomas que pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo rotigotina.**

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

#### **Nuevas interacciones**

##### **Antagonistas de la dopamina**

**Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro® por lo que debería evitarse su administración conjunta.**

##### **Medicamentos sedantes**

**Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiacepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o al tomar alcohol junto con rotigotina.**

##### **L-dopa y carbidopa**

**La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina no afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La incidencia de algunas reacciones adversas como alucinaciones, discinesias y edema periférico es generalmente más alta cuando se combina con L-dopa.**

##### **Domperidona**

**La administración simultánea de domperidona con rotigotina no tiene efecto en la farmacocinética de rotigotina.**

##### **Anticonceptivos orales**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración simultánea de rotigotina 3mg/24 horas con anticonceptivos orales no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel).

No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas.

#### Omeprazol

La administración simultánea de omeprazol (inhibidor CYP2C19), a dosis de 40 mg/día no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Rotigotina CCDS. V2.0-23-Apr-2019-PR187778 CCDS. V3.0-15-Sep-2020-PR PR229491 y información para prescribir versión Rotigotina CCDS. V2.0-23-Apr-2019-PR187778 CCDS. V3.0-15-Sep-2020-PR PR229491.

#### 3.4.1.1. Lynparza® 150 mg Lynparza® 100 mg

Expediente : 20124752 / 20142204  
Radicado : 20221055250 / 20221055259  
Fecha : 6/04/2022  
Interesado : AstraZeneca de Colombia S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

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

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

#### Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

#### Cáncer de próstata

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Inserto Doc. ID-003944969 Versión 7.0
- Información para prescribir Clave 1-2022

#### 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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para:

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

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2HER2-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.

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

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2901 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 13 de 2022 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 del sistema inmune	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	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	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea <sup>a</sup>	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis <sup>a</sup>	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash <sup>a</sup>	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro

Acta No. 13 de 2022 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
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

<sup>2</sup> 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 disminuidos;  
; 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

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  $\geq$  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 sobre vida 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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### 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  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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.

### Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  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.

### Nueva dosificación/grupo etario

### Posología y método de administración

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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 150mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300mg (dos tabletas de 150mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600mg. La tableta de 100mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





#### Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

#### Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100mg) 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 150mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Niños y adolescentes:

Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

##### Ancianos (>65 años):

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

##### Daño renal:

Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina  $31 - 50$  ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina  $51 - 80$  ml/min) sin ajuste de la dosis.

##### Daño hepático:

Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. 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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### 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.

**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 ampliación de la indicación para incluir “...tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab”, Como soporte principal presenta el estudio PAOLA-1, solicitud que había sido evaluada y negada previamente por considerar que la evidencia no permitió concluir que el medicamento produzca un beneficio en el grupo de pacientes objetivo. Para esta nueva solicitud el interesado trae resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio PAOLA-1 que incluyó 537 pacientes que recibieron olaparib más bevacizumab como terapia de mantenimiento y 267 que recibieron placebo más bevacizumab. Para la variable principal del estudio, sobrevida libre de progresión o muerte (PFS), se encontró un HR:0.59 IC95% 0.49- 072. Con mayor tiempo de seguimiento, a 22 marzo de 2020 presenta resultados de PSF-2 con madurez de 52.6% se encontró un HR:0.78 IC95% 0.64-0.95 (36.5 meses versus 32.6 meses) y un HR para sobrevida global de 0.93 IC95% 0.74-1.18 y se proyecta un análisis final de sobrevida global para los primeros meses de 2022. Análisis exploratorios sugieren un mayor tamaño de efecto PFS-1 y PFS-2 en pacientes con el marcador tumoral BRAC mutado y pacientes con deficiencia de recombinación homóloga (HRD).

La Sala considera que, si bien hay una ligera tendencia a mejorar sobrevida global en las pacientes incluidas en el estudio en el primer análisis de sobrevida global, no aporta información sobre el grupo que realmente se podría beneficiar con el tratamiento de mantenimiento con olaparib.

#### 3.4.1.5. Lacoryl® T Sachet

Expediente : 19962088  
Radicado : 20221057072  
Fecha : 07/04/2022  
Interesado : Elaboratorios Synthesis S.A.S

#### Composición:

Cada sachet por 4g contiene Pycnogenol® (extracto normalizado ed corteza de pino marítimo)20mg + Troxerutina 400mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas que acompañan la insuficiencia venosa crónica y el linfoedema.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a alguno de los componentes, lactancia y embarazo. Este producto contiene sorbitol por tanto no debe ser consumido por los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa.

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

Nuevas indicaciones

Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas que acompañan la insuficiencia venosa crónica y el linfoedema.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes, lactancia y embarazo. Este producto contiene sorbitol, por tanto, no debe ser consumido por los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, en respuesta al llamado de revisión de oficio Resolución 2021039540 de 13 de sep. 2021, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información presentada no es suficiente para establecer la eficacia y seguridad del producto en la indicación solicitada *“Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas que acompañan la insuficiencia venosa crónica y el linfoedema”*, dado que lo allegado corresponde a estudios cuya metodología no despeja el interrogante sobre su real utilidad clínica y plantean la necesidad de una evaluación más amplia en el manejo de la insuficiencia venosa crónica (IVC), concluyendo sobre su escaso beneficio comparado con placebo. La Sala recomienda el traslado del producto de la referencia para su estudio a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios, dada su composición (extracto normalizado de corteza de pino marítimo).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.4.1.6. RINVOQ®**

Expediente : 20178268  
Radicado : 20221059037  
Fecha : 11/04/2022  
Interesado : AbbVie S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación de prolongada contiene 15 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación de prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (farms), ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- tuberculosis (tb) activa o infecciones graves activas
- insuficiencia hepática grave
- 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:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones

Artritis reumatoide

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

#### Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han respondido de manera inadecuada o que son intolerantes a uno o más FARME. RINVOQ puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato.

#### Espondiloartritis Axial no Radiográfica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

#### Espondilitis Anquilosante

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

#### Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave

#### Nueva dosificación / grupo etario

#### Dosificación recomendada

##### Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.

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

##### Artritis psoriásica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos.

##### Espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

##### Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

##### Colitis ulcerosa

##### Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En el caso de los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para la semana 8, se puede continuar con la dosis de RINVOQ 45 mg una vez al día durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total).

#### Mantenimiento

La dosis recomendada de RINVOQ para el tratamiento de mantenimiento es de 30 mg o 15 mg una vez al día, según la condición individual del paciente. Una dosis de 15 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como aquellos con baja carga de enfermedad. Para pacientes  $\geq 65$  años, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En pacientes que han respondido al tratamiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo con las prácticas asistenciales habituales.

#### Administración

Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

#### Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

#### Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

#### Interrupción de la dosis

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



**Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio**

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

#### Dosificación en poblaciones especiales

##### Pediátrica

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa

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

##### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3 de artritis reumatoide, un total de 906 pacientes tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

##### Insuficiencia renal

Acta No. 13 de 2022 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 en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib. Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

**Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave**

	<b>Indicación</b>	<b>Dosis recomendada una vez al día</b>
<b>Insuficiencia renal grave</b>	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
		Mantenimiento: 15 mg

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

#### Nuevas precauciones o advertencias

- Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ. Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

con infección crónica o recurrente

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





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

- **Tuberculosis**

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

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

- **Reactivación viral**

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes tratados con RINVOQ en Japón. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva. La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

- **Vacunación**

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

- **Malignidad**

El riesgo de malignidades, incluso linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC), con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con los bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Se observaron malignidades en estudios clínicos de RINVOQ. Se observó una tasa más alta de malignidades, conducidas por NMSC, con RINVOQ 30 mg en comparación con RINVOQ 15 mg. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

#### Cáncer de piel no melanoma

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

- **Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, de sus siglas en inglés)**

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de MACE, incluido infarto de miocardio (IM), con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con bloqueadores del TNF.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cuando esté evaluando continuar con RINVOQ en pacientes que desarrollan MACE.

- **Tromboembolismo venoso**

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE) en pacientes que reciben inhibidores de JAK incluyendo RINVOQ.

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de TEV dependiente de la dosis con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con los bloqueadores del TNF.

Si se presentan características clínicas de DVT/PE, los pacientes deben ser evaluados con prontitud, seguido del tratamiento apropiado.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Se informaron reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema, en pacientes que recibieron RINVOQ en ensayos clínicos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda RINVOQ e instituya la terapia adecuada.

- **Toxicidad embrionaria y fetal**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

- **Parámetros del laboratorio**

**Neutropenia:** el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

**Linfopenia:** se informaron casos de ALC <500 células/mm<sup>3</sup> en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

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

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

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

#### Lípidos

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

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

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

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

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

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

- **Productos medicinales inmunodepresores**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

**Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en  $\geq 1$  % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con RINVOQ de 15 mg en estudios controlados con placebo**

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0
Incremento de Peso	1.0	0.3

\*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.

Otras reacciones adversas notificadas en  $< 1$  % de los pacientes en el grupo RINVOQ de 15 mg y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 12 incluyeron neumonía, herpes zóster, herpes simple (incluye herpes oral) y candidiasis oral.



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

**Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento**

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

## Reacciones adversas específicas

### Infecciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

#### Tuberculosis

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

#### Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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

#### Malignidad

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



plazo excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC) fue del 0.8 por 100 pacientes-año para el grupo con RINVOQ de 15 mg en el programa de ensayos clínicos.

#### Perforaciones gastrointestinales

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

#### Trombosis

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

#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

#### Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg se resumen a continuación:

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

#### Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

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

#### Neutropenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

#### Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente.

#### Anemia

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

#### Artritis psoriásica

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Un total de 1827 pacientes con artritis psoriásica fueron tratados con upadacitinib en estudios clínicos que representan 1639.2 años-paciente de exposición, de los cuales 722 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVOQ 15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

#### Espondiloartritis axial no radiográfica

Un total de 187 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica fueron tratados con RINVOQ 15 mg en el estudio clínico, lo que representa 116.6 pacientes-año de exposición, de los cuales 35 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

#### Espondilitis anquilosante

Un total de 596 pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con RINVOQ 15 mg en los dos estudios clínicos, lo que representa 577.3 años-paciente de exposición, de los cuales 228 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

#### Colitis ulcerosa

Se ha estudiado el RINVOQ en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave en un estudio clínico de fase 2b y tres estudios clínicos de fase 3 (UC-1, UC-2 y UC-3) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y en un estudio de extensión a largo



plazo con un total de 1304 pacientes que representan 1821 años-paciente de exposición, de los cuales un total de 721 pacientes estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

En los estudios de inducción (fase 2b, UC-1 y UC-2), 719 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 45 mg, de los cuales 513 estuvieron expuestos durante 8 semanas y 127 sujetos estuvieron expuestos durante un máximo de 16 semanas.

En el estudio de mantenimiento UC-3 y el estudio de extensión a largo plazo, 285 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales 131 estuvieron expuestos durante, al menos, un año, y 291 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 137 estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

**Estudios de inducción (fase 2b, UC-1, UC-2)**

**Tabla 5. Reacciones adversas informadas en  $\geq 1$  % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 45mg en estudios de inducción controlados con placebo**

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg
	n = 378 (%)	n = 719 (%)
Foliculitis	0.5	2.2
Herpes simplex*	0.3	2.1
Infección de las vías respiratorias superiores*	6.9	8.3
Acné*	1.3	6.3
Sarpullido*	0.8	3.5
Pirexia	1.6	2.5

\* Se presenta como término agrupado

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y a una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la semana 8 incluyeron herpes zóster y neumonía.



*Estudio de mantenimiento (UC-3)*

**Tabla 6. Reacciones adversas informadas en  $\geq 1$  % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo<sup>+</sup>**

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
Foliculitis	1.6	1.6	3.6
Gripe	1.2	2.8	3.2
Herpes simplex*	1.2	2.4	3.2
Herpes zóster*	0	4.4	4.0
Infección de las vías respiratorias superiores*	18.0	16.4	19.9
Sarpullido*	3.7	4.8	5.2
Cáncer de piel no melanoma*	0	0	1.2

<sup>+</sup>Pacientes que responden al tratamiento de inducción de 8 semanas con 45 mg de upadacitinib

\* Se presenta como término agrupado

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.



**Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento**

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones y parasitosis	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) <sup>a</sup>	Herpes zóster <sup>a</sup> Herpes simplex <sup>a</sup> Foliculitis Gripe	Neumonía <sup>a</sup>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma <sup>a</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia <sup>a</sup> Linfopenia <sup>a</sup>	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hiperlipidemia <sup>a</sup>	•
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné <sup>a</sup>	
		Erupción cutánea <sup>a</sup>	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	
<sup>a</sup> Se presenta como término agrupados			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 20.7 % y del 17.5 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 38.4 % y del 40.6 %, respectivamente, y del 37.6 % en el grupo de placebo. La tasa de infección a largo plazo para RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 73.8 y 82.6 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

#### Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección grave durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 1.3 % y del 1.3 %, respectivamente. No se observaron infecciones graves adicionales durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección grave durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 3.2 % y del 2.4 %, respectivamente, y del 3.3 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección grave para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 4.1 y 3.9 eventos por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave que reportada con más frecuencia en los estudios de colitis ulcerosa fue neumonía por COVID-19.

#### Tuberculosis

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa, hubo 1 caso de tuberculosis activa informada en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg durante el estudio de extensión a largo plazo.

#### Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en el grupo de RINVOQ 45 mg fue del 0.4 % y del 0.3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y 0.4 %, respectivamente, y del 0.8 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.6 y 0.3 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes (3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años-paciente). La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 5.7 y 6.3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Malignidades

En los estudios de inducción controlados con placebo, no se informaron malignidades. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de malignidades, sin incluir el cáncer de piel no melanoma (NMSC), en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.4 %, 0.8 %, respectivamente, y del 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia de malignidades a largo plazo, sin incluir el NMSC, para el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.3 y 1.0 por 100 años-paciente, respectivamente.

#### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa hubo 1 caso de perforación gastrointestinal informado en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg de durante el estudio de extensión a largo plazo.

#### Trombosis

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 0.1 % y del 0.3 %, respectivamente. No se informaron eventos adicionales de trombosis venosa con el tratamiento de inducción extendido con RINVOQ 45 mg de. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de trombosis venosa durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.8 %, respectivamente, y del 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa en el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 1.0 y 0.7 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

#### Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad (ULN) en, al menos, una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT  $\geq 3$  veces el ULN en, al menos, una medición en el 2.0 % y el 4.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST  $\geq 3$  veces el ULN en, al menos, una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

#### Elevación de los lípidos

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo durante 8 y 52 semanas, respectivamente, el tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos en los

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



parámetros lipídicos, incluso el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Los cambios con respecto a los valores basales en los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol total aumentó en 0.95 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.87 mmol/l y 1.19 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del HDL aumentó en 0.44 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.21 mmol/l y 0.34 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del LDL aumentó en 0.52 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.65 mmol/l y 0.83 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de los triglicéridos disminuyó en 0.05 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y aumentó en 0.03 mmol/l y 0.08 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

#### Aumento de la creatina fosfoquinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK >5 veces el ULN en el 4.0 % y 6.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

#### Neutropenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición se produjeron en el 2.8 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición se produjeron en el 0.8 % y el 2.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo, respectivamente.

#### Linfopenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en, al menos,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una medición, en el 2.0 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en, al menos, una medición, se produjeron en el 1.6 % y el 0.8 % de los pacientes en los grupos de 15 mg y 30 mg de RINVOQ.

#### Anemia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl, en al menos una medición, se produjeron en el 0.3 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 2.1 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en, al menos una medición, se produjeron en el 0.4 % y el 0.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente.

#### •Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de RINVOQ. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por 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 del sistema inmunológico: Hipersensibilidad

#### Nuevas interacciones

- Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol, claritromicina y pomelo). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes con dermatitis atópica que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4. En el caso de los pacientes con colitis ulcerosa que utilizan inhibidores fuertes de CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día (hasta 16 semanas) y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Durante el tratamiento con upadacitinib, se deben evitar los alimentos o las bebidas que contengan pomelo.

- Inductores fuertes de la CYP3A4

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

Acta No. 13 de 2022 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 solicita ampliación de indicaciones de upadacitinib para incluir: 1. Artritis psoriásica, 2. Espondiloartritis axial no radiográfica, 3. Espondilitis anquilosante y 4. Colitis ulcerosa; el principio activo fue aprobado para artritis reumatoidea y se encuentra en estudio para dermatitis atópica.

1. En relación con la indicación artritis psoriásica, el interesado presenta como soporte principal los estudios SELECT-PsA 1 y 2. El estudio PsA 2 incluyó 642 pacientes adultos que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a un FAME biológico, los cuales fueron distribuidos para recibir 15 o 30 mg/día de upadacitinib o placebo; el estudio está en curso y planificado para una duración total de 3 años. Presenta los resultados de eficacia con 24 semanas de seguimiento doble ciego, el desenlace principal evaluado fue la respuesta ACR-20 a las 12 semanas que fue de 63.8% para la dosis de 30mg, 56.9% para la dosis de 15mg y 24.1% para los que recibieron placebo, diferencia estadísticamente significativa versus placebo; a las 24 semanas la respuesta ACR-20 fue 61.5% para la dosis de 30mg, 59.2 para la dosis de 15mg y 20.3% para el grupo placebo. La evaluación de variables secundaria fue concordante con lo encontrado para la variable primaria.

El estudio PsA 1 incluyó 1705 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un FAME no biológico, los cuales fueron distribuido para recibir 15 o 30 mg/día de upadacitinib, adalimumab 40mg/2 semanas o placebo; estudio en curso y planificado para una duración total de 5 años; los pacientes que inicialmente recibieron placebo fueron aleatorizados después de las 24 semanas para recibir upadacitinib 15 o 30mg/día. Presenta resultados de eficacia con 56 semanas de seguimiento. Los porcentajes de los pacientes que alcanzaron respuestas ACR-20 /50/70 a la semana 56 fueron 85.9/68.2/45.8% para los que recibieron upadacitinib 15mg/día; 87,2/70.4/50.4% para los que iniciaron upadacitinib 30mg/día; 86.8/70.3/40.6% para los que inicialmente recibieron placebo y fueron cruzados para recibir upadacitinib 30mg/día en la semana 24; 87.6/64.4/34.8 % para los que inicialmente recibieron placebo y fueron cruzados para recibir upadacitinib 15mg en la semana 24; y 68.5/51.3/31.2% para los que recibieron adalimumab 40mg/ 2 semanas. La diferencia fue estadísticamente significativa respecto a placebo y se consideró no inferior a adalimumab; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre 15 y 30mg de upadacitinib. Se presentó mayor número de eventos adversos en el grupo que recibió upadacitinib, especialmente a la dosis de 30mg/día.

Dado que se espera un tratamiento prolongado, la alerta de seguridad sobre incremento del riesgo a la que se hará mención al final del concepto y teniendo en cuenta que el estudio está planificado para un seguimiento de 5 años, la

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sala considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento de los estudios SELECT-PsA 1 y 2.

2. En cuanto a la indicación Espondiloartritis axial no radiográfica el interesado presenta como soporte principal el estudio SELECT-AXIS 2 (M19-944); se presenta como 4 subestudios, el que interesa para la indicación es el estudio 2 que incluyó 313 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, con o sin exposición previa a FAME biológico, en el que, a la semana 14, el 44.9% de los que recibieron upadacitinib tuvieron respuesta ASAS-40 mientras que en el grupo placebo fueron 22.5%, diferencia estadísticamente significativa, los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo que recibió upadacitinib. El estudio está planificado para un seguimiento de 104 semanas. Dado que se espera un tratamiento prolongado, la alerta de seguridad a la que se hará mención al final del concepto y teniendo en cuenta que el estudio está planificado para un seguimiento de 2 años, la Sala considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento de los estudios SELECT-AXIS 2 (M19-944).
3. En cuanto a la indicación Espondilitis anquilosante activa, el interesado presenta como soporte principal el estudio SELECT-AXIS 1(M16-098) que consiste en 3 subestudios, de los que el que interesa para la indicación es el estudio 2, el cual incluyó 187 pacientes adultos sin respuesta adecuada al tratamiento convencional, los cuales fueron distribuidos para recibir 15 mg/día de upadacitinib o placebo; el estudio está finalizado con un seguimiento total de 2 años. Presenta los resultados a las 104 semanas (14 de seguimiento doble ciego), el desenlace principal de eficacia evaluado fue la respuesta ASAS 40 a las 14 semanas que fue de 51,6% para el grupo upadacitinib 15 mg/día y 25,5% para placebo,  $p < 0,001$ ; a las 104 semanas la respuesta ASAS 40 fue de 65,6% para los que recibieron upadacitinib desde el inicio y de 63,8 para los que se cruzaron a recibir placebo desde la semana 14. No se encontraron señales nuevas de seguridad. Sin embargo, hay que señalar que fueron pocos los pacientes y relativamente corto el periodo de seguimiento para eventos adversos como MACE, cáncer o problemas trombóticos.

**El interesado debe explicar la importancia y consecuencia de que solo unos pocos pacientes que no habían alcanzado ASAS20 en la semana 16, lograron una respuesta ASAS20 posterior.**

**El interesado debe explicar la importancia y consecuencia de la ausencia de comparaciones directas e indirectas con FAMEb que demuestren diferencias en términos de eficacia y/o seguridad.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**El interesado debe explicar la importancia y consecuencias de las diferencias en eficacia y seguridad de upadacitinib con respecto a los inhibidores de FNT en esta indicación.**

**Dado que se espera un tratamiento prolongado, la alerta de seguridad a la que se hará mención al final del concepto, la Sala considera prudente esperar resultados de estudios en curso con mayor tiempo de seguimiento en otras indicaciones y el desarrollo de la evaluación de la alerta de seguridad.**

- 4. En cuanto a la indicación Colitis ulcerosa fase 3 incluye dos estudios replica de inducción de fase 3 (Estudio M14-234 subestudio 2 y Estudio M14-675), un estudio de mantenimiento de fase 3 (Estudio M14-234 subestudio 3) y un estudio de extensión a largo plazo de fase 3 (Estudio M14-533). Además, se llevó a cabo un estudio de inducción de fase 2b, controlado con placebo y de determinación de dosis Estudio M14-234 subestudio 1.**

**Los dos estudios de inducción de fase 3 (Estudio M14-234 subestudio 2 y Estudio M14-675) fueron estudios multicéntricos realizados en sujetos adultos y adolescentes  $\geq 16$  y  $\leq 75$  años con CU activa de moderada a severa con un puntaje Mayo adaptado de 5 a 9 puntos y subpuntaje endoscópico de 2 a 3 y que habían mostrado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a por lo menos uno de los siguientes tratamientos: aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores y/o terapia biológica.**

**Un total de 996 sujetos (987 adultos y 9 adolescentes) fueron aleatorizados en los 2 estudios de inducción de fase 3.**

**La parte 1 de los estudios de inducción fue un periodo doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas en que los sujetos se aleatorizaron 2:1 a recibir upadacitinib 45 mg día o placebo. Los sujetos que no lograron una respuesta clínica en la semana 8 pudieron continuar en la parte 2 del estudio durante otras 8 semanas para recibir tratamiento abierto con upadacitinib 45 mg.**

**El desenlace primario en ambos estudios fue la remisión clínica según el puntaje Mayo adaptado (definida como un subpuntaje de frecuencia de las deposiciones [SFS]  $\leq 1$  y no mayor que el valor basal, puntaje de hemorragia rectal [RBS] de 0 y subpuntaje endoscópico  $\leq 1$ ) en la semana 8.**

**En resultados de eficacia encontramos para el Estudio M14-234 subestudio 2 una remisión clínica en 4,8% de los pacientes en placebo vs 26,1% de los pacientes con upadacitinib 45 mg un valor de  $P < 0.001$ , para el estudio M14-**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**675 remisión clínica en 4,1% de los pacientes en placebo vs 33,5 % de los pacientes con upadacitinib 45 mg con un valor de  $P < 0.001$ .**

**El estudio de mantenimiento de fase 3 (Estudio M14-234 subestudio 3) incluyó a los sujetos que completaron el Estudio M14-675 o el Estudio M14-234 subestudios 1 o 2 y que lograron una respuesta clínica después de un tratamiento de inducción de 8 o 16 semanas en cualquiera de los grupos de tratamiento. Los pacientes fueron distribuidos en 4 cohortes, cohorte 1, 847 pacientes que lograron respuesta clínica con inducción por 8 semanas con upadacitinib 30 o 45mg/día; cohorte 2, 104 pacientes que lograron respuesta clínica con inducción por 8 semanas con placebo; cohorte 3, 75 pacientes que lograron respuesta clínica con inducción por 16 semanas con upadacitinib 45mg/día; cohorte 4, 20 pacientes que lograron respuesta clínica con inducción por 8 semanas con upadacitinib 7.5mg/día. Presenta como soporte resultados parciales de la cohorte 1 (primeros 451 pacientes), los sujetos fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo durante 52 semanas, el desenlace primario fue la remisión clínica según el puntaje Mayo adaptado (definido como una SFS  $\leq 1$  y no mayor que el valor basal, RBS de 0 y subpuntaje endoscópico  $\leq 1$ ) en la semana 52. Se encontró una remisión clínica de 42,3% en upadacitinib 15 mg, 51.7% upadacitinib 30 mg y 12.1% para placebo con un valor de  $P < 0.001$  estadísticamente significativo.**

**El estudio de fase 3 (Estudio M14-533) abarca un periodo de seguimiento de hasta 288 semanas para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de upadacitinib. El estudio incluye dos cohortes.**

**La cohorte 1 incluyó 562 sujetos que no respondieron al tratamiento de inducción en el Estudio M14-234 subestudio 1, o sujetos que perdieron la respuesta durante el Estudio M14-234 subestudio 3.**

**La cohorte 2 incluyó 351 sujetos que completaron el tratamiento de mantenimiento de 52 semanas en el Estudio M14-234 subestudio 3.**

**Presenta datos parciales de remisión clínica según el puntaje mayo a la semana 48, respuesta de 71.4% para 15mg/día y 72.4% para 30mg/día de upadacitinub, el estudio se encuentra en curso.**

**Dado que se espera un tratamiento prolongado, la alerta de seguridad a la que se hará mención al final del concepto, la Sala considera prudente esperar resultados del estudio en curso con mayor tiempo de seguimiento y el desarrollo de la evaluación de la alerta de seguridad.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Teniendo en cuenta la alerta de seguridad notificada por agencias de referencia, relacionada con los inhibidores JAK, entre los cuales se encuentra upadacitinib, alerta que incluye incremento del riesgo de trombosis, eventos cardiovasculares mayores y cáncer y que se encuentra en investigación. La Sala considera prioritario obtener mayor información de parte del interesado sobre estos riesgos, pues puede implicar modificaciones importantes del balance beneficio-riesgo en la indicación aprobada y en las que se encuentran en estudio.

Finalmente, el interesado solicita nuevas versiones de inserto y de información para prescribir las cuales no fueron allegadas, la Sala solicita allegarlas con la información ajustada.

### **3.4.2. Medicamentos biológicos**

#### **3.4.2.1. BERINERT®**

Expediente : 20094884  
Radicado : 20221021741  
Fecha : 31/01/2022  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: 500 UI de Inhibidor de la Estearasa C1

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento ataques agudos de angioedema hereditario (AEH), tipos I y II.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión 06 de diciembre de 2021, Basada en CCDS Versión 14, 07 de diciembre de 2017

Nuevas indicaciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Angioedema Hereditario Tipo I y II (AEH). Tratamiento y prevención pre procedimiento de episodios agudos.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la deficiencia de inhibidor de la esterasa C1.

Posología

Adultos

Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario 20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención de los Ataques de Angioedema Previa a un Procedimiento  
1000 UI al menos 6 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico.

Población Pediátrica

Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario 20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención de los Ataques de Angioedema Previa a un Procedimiento

15 a 30 UI por kilo de peso corporal (15-30 UI/kg b.w.) al menos 6 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico. La dosis debe ser seleccionada considerando las circunstancias clínicas (ej. el tipo de procedimiento)

Nuevas precauciones o advertencias

Deben administrarse antihistamínicos y Corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias.

En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Berinert (p. ej., interrumpir la inyección/perfusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Se debe actuar conforme a las normas médicas vigentes para tratar el estado de choque.

Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda el tratamiento con Berinert o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC) (ver también la sección “Reacciones adversas”). Berinert contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

#### Tratamiento domiciliario y autoadministración

Hay datos limitados sobre el uso de este medicamento en casa o autoadministrado. Los riesgos potenciales asociados con el tratamiento en el hogar están relacionados con la administración en sí, así como con el manejo de las reacciones adversas a los medicamentos, en particular la hipersensibilidad. La decisión sobre el uso del tratamiento en el hogar para un paciente individual debe tomarla el médico tratante, quien debe asegurarse de que se brinde la capacitación adecuada y se revise el uso a intervalos apropiados.

#### Nuevas reacciones adversas

Si sufre alguna reacción, especialmente una no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia pos comercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy Frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  and  $< 1/10$

Poco Frecuentes:  $\geq 1/1,000$  and  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1,000$

Muy raras:  $< 1/10,000$  (incluidos casos comunicados de forma aislada)

Las reacciones adversas con Berinert son raras.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Clase de Órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o	Choque.
				hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas).	

\*En intentos de tratamiento con dosis altas de Berinert para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

**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 las modificaciones solicitadas por el interesado, para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### **Nuevas indicaciones**

**Angioedema Hereditario Tipo I y II (AEH). Tratamiento y prevención pre procedimiento de episodios agudos.**

### **Nueva dosificación y grupo etario**

### **Posología y forma de administración**

**El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la deficiencia de inhibidor de la esterasa C1.**

### **Posología**

#### **Adultos**

**Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario 20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).**

**Prevención de los Ataques de Angioedema Previa a un Procedimiento 1000 UI al menos 6 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico.**

#### **Población Pediátrica**

**Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario 20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).**

#### **Prevención de los Ataques de Angioedema Previa a un Procedimiento**

**15 a 30 UI por kilo de peso corporal (15-30 UI/kg b.w.) al menos 6 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico. La dosis debe ser seleccionada considerando las circunstancias clínicas (ej. el tipo de procedimiento**

### **Nuevas precauciones o advertencias**

**Deben administrarse antihistamínicos y Corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias.**

**En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Berinert (p. ej., interrumpir la inyección/perfusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Se debe actuar conforme a las normas médicas vigentes para tratar el estado de choque.**

**Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda el tratamiento con Berinert o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC) (ver también la sección “Reacciones adversas”). Berinert contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

#### **Tratamiento domiciliario y autoadministración**

Hay datos limitados sobre el uso de este medicamento en casa o autoadministrado. Los riesgos potenciales asociados con el tratamiento en el hogar están relacionados con la administración en sí, así como con el manejo de las reacciones adversas a los medicamentos, en particular la hipersensibilidad. La decisión sobre el uso del tratamiento en el hogar para un paciente individual debe tomarla el médico tratante, quien debe asegurarse de que se brinde la capacitación adecuada y se revise el uso a intervalos apropiados.

#### **Nuevas reacciones adversas**

Si sufre alguna reacción, especialmente una no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia pos comercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

**Muy Frecuentes:  $\geq 1/10$**

**Frecuentes:  $\geq 1/100$  and  $< 1/10$**

**Poco Frecuentes:  $\geq 1/1,000$  and  $< 1/100$**

**Raras:  $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1,000$**

**Muy raras:  $< 1/10,000$  (incluidos casos comunicados de forma aislada)**

Las reacciones adversas con Berinert son raras.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de Órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o	Choque.
				hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas).	

\*En intentos de tratamiento con dosis altas de Berinert para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar información para Prescribir Versión 06 de diciembre de 2021, Basada en CCDS Versión 14, 07 de diciembre de 2017.

#### 3.4.2.2. Brineura®

Expediente : 20142418  
Radicado : 20221053836  
Fecha : 5/04/2022  
Interesado : BioMarin Colombia LTDA.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición: Cada mL de solución contiene 30 mg de Cerliponasa Alfa  
Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones: (Del Registro)

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad Lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis TYPE 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de Hamburg con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Pacientes con CLN2 con derivación ventriculooperitoneal.
- No se debe administrar Brineura si hay signos y síntomas fuga aguda o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular, o infección relacionada con el dispositivo.
- Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1, si fracasa la re-administración

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
- Inserto/IPP versión 4, Feb/22 allegado mediante radicado 20221053836

Nuevas indicaciones

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type2, CLN2) también llamada deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1).”

Nueva dosificación / Grupo etario

La dosis recomendada es 300 mg de cerliponasaalfa una vez cada dos semanas mediante infusión intracerebroventricular.

En pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Brineura (cerliponasa alfa)**

Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos o corticosteroides, entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la infusión.

**Ajustes de la dosis:**

Es posible que se deban considerar ajustes de la dosis para los pacientes que tal vez no toleren la infusión. La velocidad de infusión puede ser disminuida a una menor velocidad y/o la dosis puede ser reducida en un 50%.

Si la infusión se interrumpe por una reacción de hipersensibilidad, se la debe reiniciar a aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la infusión y/o reducir la velocidad en pacientes que, a criterio del médico tratante, tengan un posible aumento de la presión intracraneal durante la infusión, según lo sugieran síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido.

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en pacientes de edad avanzada.

**Poblaciones pediátricas:**

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años. Hay datos limitados sobre niños de 2 años. La posología propuesta en niños menores de 2 años se ha calculado en función de la masa cerebral.

La posología seleccionada para los pacientes se basa en la edad al momento del tratamiento y se debe ajustar en consecuencia (consulte la Tabla 1). En pacientes menores de 3 años, la dosis recomendada concuerda con la posología usada en el estudio clínico en curso 190-203.

**Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura**

Grupos etarios	Dosis total administrada semana por medio (mg)	Volumen de la solución Brineura (mL)
desde el nacimiento hasta < 6 meses	100	3,3
de 6 meses a < 1 año	150	5
de 1 año a < 2 años	200 (4 primeras dosis) 300 (dosis posteriores)	6,7 (4 primeras dosis) 10 (dosis posteriores)
2 años o más	300	10

Acta No. 13 de 2022 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 el producto de la referencia, con la siguiente información así:

**Indicaciones:**

**Cerliponasa alfa** está indicado para el tratamiento de la enfermedad Lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis TYPE 2, CLN2) en pacientes hasta los 15 años de edad, con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y/o análisis de genotipo CLN2 y en quienes la suma de los puntajes de los dominios motor y lenguaje de la escala de Hamburg sea igual o mayor que 3, con al menos un punto en cada uno de ellos.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, incluyendo parámetros como la escala Hamburg y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

**Nueva dosificación / Grupo etario**

La dosis recomendada es 300 mg de cerliponasa alfa una vez cada dos semanas mediante infusión intracerebroventricular.

En pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas.

**Brineura (cerliponasa alfa)**

Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos o corticosteroides, entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la infusión.

**Ajustes de la dosis:**

Es posible que se deban considerar ajustes de la dosis para los pacientes que tal vez no toleren la infusión. La velocidad de infusión puede ser disminuida a una menor velocidad y/o la dosis puede ser reducida en un 50%.

Si la infusión se interrumpe por una reacción de hipersensibilidad, se la debe reiniciar a aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la infusión y/o reducir la velocidad en pacientes que, a criterio del médico tratante, tengan un posible aumento de la presión intracraneal durante la infusión, según lo sugieran síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en pacientes de edad avanzada.

**Poblaciones pediátricas:**

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años. Hay datos limitados sobre niños de 2 años. La posología propuesta en niños menores de 2 años se ha calculado en función de la masa cerebral.

La posología seleccionada para los pacientes se basa en la edad al momento del tratamiento y se debe ajustar en consecuencia (consulte la Tabla 1). En pacientes menores de 3 años, la dosis recomendada concuerda con la posología usada en el estudio clínico en curso 190-203.

**Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura**

Grupos etarios	Dosis total administrada semana por medio (mg)	Volumen de la solución Brineura (mL)
desde el nacimiento hasta < 6 meses	100	3,3
de 6 meses a < 1 año	150	5
de 1 año a < 2 años	200 (4 primeras dosis) 300 (dosis posteriores)	6,7 (4 primeras dosis) 10 (dosis posteriores)
2 años o más	300	10

Los pacientes que hayan tenido una respuesta favorable podrán continuar el tratamiento después de los 15 años de edad.

**Criterios de interrupción**

1. Los pacientes deben ser evaluados cada 24 semanas para comprobar los cambios en la función motora y del lenguaje utilizando la Escala de Calificación Clínica CLN2
2. El tratamiento debe interrumpirse si:
  - 2.1 se produce una reducción de  $\geq 2$  puntos en la puntuación agregada de los dominios motor y lenguaje de la Escala de Calificación Clínica CLN2 que se mantiene durante dos evaluaciones consecutivas de 24 semanas; o
  - 2.2 la puntuación agregada del lenguaje motor de la Escala de Calificación Clínica CLN2 llega a cero en dos evaluaciones consecutivas de 24 semanas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.4.2.3. TALTZ®**

Expediente : 20112702  
Radicado : 20221056487  
Fecha : 07/04/2022  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada jeringa prellenada o inyector(dispositivo) prellenado contiene 80 mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Psoriasis en placa:

Taltz (ixekizumab) 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 (ixekizumab) 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 (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz (ixekizumab) 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: (Del Registro)

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa)

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. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CDS 11 sep. 2019 PTC V 2.0 (29 nov 21) allegado mediante radicado 20221056487
- Información para Prescribir CDS 11 sep. 2019 PTC V 2.0 (29 nov 21) allegado mediante radicado 20221056487

#### Nuevas 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.

##### Psoriasis en placas pediátrica

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños desde 6 años y con un peso corporal de al menos 50kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.

##### 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).

#### Nueva dosificación

#### Posología y modo de administración

Este medicamento se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado.

#### Posología

##### Psoriasis en placas en adultos

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. (Q4W)

##### Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años)

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años.

La dosis recomendada para niños con un peso corporal mayor a 50 kg es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 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 inicio pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

##### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) No es necesario un ajuste de la dosis.

La información en pacientes  $\geq 75$  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

##### Artritis psoriásica pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis idiopática juvenil). No se dispone de datos. El uso de Taltz en niños menores de 2 años

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para la indicación de artritis psoriásica no es relevante.

#### 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 de los pacientes. En el prospecto (inserto) y en el manual de usuario se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Las dosis inferiores a 80 mg que requieren preparación de la dosis solo se deben administrar por un profesional sanitario. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección de Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

#### Nuevas precauciones o 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, se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes 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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)  
Se han notificados 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.

#### 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.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, esto es, esencialmente “exento 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 (ver sección Datos Preclínicos Sobre Seguridad). 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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas 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 reacciones adversas 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 reacciones adversas 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 reacción adversa 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 8956 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, 6385 pacientes se expusieron a TALTZ durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19.833 paciente-adulto-año, Y 196 niños que representan de forma acumulada una exposición de 207 paciente-año.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 13. 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
	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
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, Erupción, Eccema
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 en adultos, 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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal  $\geq$  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 en adultos, 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 (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). 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.

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  $\geq$  1.000 células/mm<sup>3</sup>.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron TALTZ, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm<sup>3</sup>. 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  $\geq$ 75.000 células/mm<sup>3</sup> a <150.000 células/mm<sup>3</sup>. 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 anticuerpo 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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sin embargo, aproximadamente el % 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.

En los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada hasta 12 semanas, 21 pacientes (18%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente la mitad fueron a títulos bajos y 5 pacientes (4%) tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados asociados con concentraciones bajas de fármaco. No hubo asociación con la respuesta clínica ni con efectos adversos.

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.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en los niños con psoriasis en placas tratados con Taltz cada 4 semanas es consistente con el perfil de seguridad de los pacientes adultos con psoriasis en placas, con la excepción de las frecuencias de conjuntivitis, gripe y urticaria, que fueron frecuentes. La enfermedad inflamatoria intestinal también fue más frecuente en los pacientes pediátricos, aunque seguía siendo poco frecuente. En el ensayo clínico pediátrico, la enfermedad de Crohn se produjo en el 0,9% de los pacientes del grupo de Taltz y en el 0% de los pacientes del grupo de placebo durante las 12 semanas del período controlado por placebo. La enfermedad de Crohn se produjo en un total de 4 pacientes tratados con Taltz (2,0%) durante la combinación del período controlado con placebo y el de mantenimiento del ensayo clínico pediátrico.

#### 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. 13 de 2022 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.

#### Nuevas 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 en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con sustancias metabolizadas 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 estas sustancias.

**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 ampliación de la indicación como soporte presenta estudio clínico I1F-MC-RHCD, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de ixekizumab en pacientes de 6 a 18 años con psoriasis en placa moderada a grave. El estudio incluyó 201 pacientes para hacer seguimiento durante 108 semanas; los resultados de eficacia primaria y seguridad fueron evaluados a las 12 semanas con datos favorables, sin embargo, dada la cronicidad de la enfermedad, el posible uso prolongado del medicamento y su potencial de riesgo, la Sala recomienda solicitar al interesado allegar datos de eficacia y seguridad con mayor tiempo de seguimiento.

#### 3.4.2.4. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20221056922  
Fecha : 07/04/2022  
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)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA (pembrolizumab) 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.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

## 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)  $\geq 1$ ] 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)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

## Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

## Cáncer Esofágico

Acta No. 13 de 2022 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)  $\geq 10$ ] 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).

#### Linfoma de Hodgkin Clásico

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) 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.

#### 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 microsatelital (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)  $\geq 0$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### 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 reacciones adversas
- Inserto e IPP Versión 10/2021 fecha de revisión 20-enero 2022

#### Nuevas indicaciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa.

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.

KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] 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)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin Clásico

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] 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).

#### 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).

#### 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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### 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 descontinuado 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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**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				
	To do s 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

\* 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=278), 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 pembrexed 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.

**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)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
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)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	To do s los G rad os (%)	Grad o 3-4* (%)	To do s los G rad os (%)	Grad o 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdom inal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hipon atrem ia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
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 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y 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-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente





que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que 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)

Evento Adverso	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	To do s los G rad os (%)	Gr ad o 3* (%)	To do s los G rad os (%)	Gr ad o 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
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 nabpaclitaxel 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 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTC AE 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%).

## Carcinoma de Células Renales

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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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  $\geq 3$  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.

#### 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 adversas, los eventos de Grado 3 -4 fueron diarrea (1 .8% v s. 1 .8 %), a petito disminuido (0 .8% v s. 0 .4%) y erupción (0 .8% v s. 0 .0%).

**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 *“...para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa”*. Allega como soporte principal el estudio en curso KEYNOTE-716 que incluyó 487 pacientes para recibir pembrolizumab y 489 para recibir placebo; presenta el primer análisis interino con seguimiento a 12 meses en el que en la variable principal, sobrevida libre de recurrencia, se presentaron 54 eventos (11%) en el grupo que recibió pembrolizumab versus 82 (17%) en el grupo que recibió placebo; en el segundo análisis interino, con seguimiento de 20 meses, se presentaron 71 eventos (14.8%) versus 115 (23.5%) respectivamente. El estudio está planificado para realizarse en dos partes, la primera parte como tratamiento adyuvante por 17 ciclos administrados cada 3 semanas, y la parte 2 de cruce/retratamiento después de la primera recidiva; se presentó un mayor número de eventos adversos en los que recibieron tratamiento con pembrolizumab. Las evaluaciones de calidad de vida no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, en los diferentes momentos de evaluación se observaron puntajes ligeramente menores en el grupo que recibió pembrolizumab.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**La Sala solicita al interesado:**

- **Explicar por qué en la tabla 2 del primer análisis interino, que se encuentra en las páginas 161-162 y 265 del expediente allegado, el porcentaje de pacientes libres de recurrencia a la semana 24 fue mayor en el grupo que recibió placebo (73.8%) que en el grupo que recibió pembrolizumab (69.4%).**
- **Allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-716, que permitan determinar con mayor seguridad el balance beneficio-riesgo del producto de la referencia en la indicación propuesta.**

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1 TECENTRIQ®

Expediente : 20145962  
Radicado : 20221061689  
Fecha : 13/04/2022  
Interesado : Productos Roche S.A

**Composición:**

Cada vial de 20 mL contiene un total de 1200 mg de atezolizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en  $\geq 50$  % de las células tumorales (CT) o  $\geq 10$ % de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto e Información para prescribir CDS 29.0 de feb 2022 allegado mediante radicado 20221061689

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

En general, la dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

CPNM metastásico tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado i.v. en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no epidermoidemetastásico tratado en 1L

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra en su dosis recomendada mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra Tecentriq en su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

CMTN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel

La dosis recomendada de Tecentriq de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada.

**CHC**

Tecentriq en combinación con bevacizumab

Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15mg/kg cada 3semanas. Duración del tratamiento Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

CMTN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

**Dosis diferidas u omitidas**

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

**Modificaciones de la dosis**

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

**Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas**

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Si la AST o la ALT es >1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥3 (>2,0 LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Miocarditis inmunomediada	Grado >2 [88]	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica <sup>3</sup>	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados <sup>3</sup>	Interrumpir definitivamente

<sup>1</sup> Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

<sup>2</sup> El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

<sup>3</sup> Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### Pautas posológicas especiales

#### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

#### Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

#### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Nuevas precauciones y advertencias

#### Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

#### Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

#### Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

#### Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq.

#### Meningoencefalitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

#### Neuropatías inmunomediadas

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

#### Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

#### Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis.

#### Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Se debe vigilar a los pacientes con posible miositis para detectar signos y síntomas de miocarditis.

#### Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado  $\leq 1$ , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides.

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

#### Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

**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 las modificaciones solicitadas por interesado, para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Inserto e Información para prescribir CDS 29.0 de feb 2022 allegado mediante radicado 20221061689**

**Nueva dosificación / grupo etario**

**Posología y forma de administración**

**Instrucciones generales**

**Tecentriq se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.**

**No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.**

**No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.**

**La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.**

**En general, la dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.**

**La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.**

**Tecentriq en monoterapia**

**CPNM metastásico tratado en 1L**

**Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada.**

**Tecentriq en tratamiento combinado**

**Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado i.v. en caso de que se administren el mismo día.**

**CPNM no epidermoidemetastásico tratado en 1L**

**Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino**

**Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra en su dosis recomendada mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.**

**La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra Tecentriq en su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.**

**CMTN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel**

La dosis recomendada de Tecentriq de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada.

### **CHC**

#### **Tecentriq en combinación con bevacizumab**

Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15mg/kg cada 3semanas. Duración del tratamiento Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

#### **CMTN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L**

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

#### **Dosis diferidas u omitidas**

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

#### **Modificaciones de la dosis**

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

#### **Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas**

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas

**Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Si la AST o la ALT es >1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥3 (>2,0 LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Miocarditis inmunomediada	Grado >2 [88]	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica <sup>3</sup>	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados <sup>3</sup>	Interrumpir definitivamente

<sup>1</sup> Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

<sup>2</sup> El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

<sup>3</sup> Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Pautas posológicas especiales**

#### **Uso en pediatría**

**No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.**

#### **Uso en geriatría**

**Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.**

#### **Insuficiencia renal**

**Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.**

#### **Insuficiencia hepática**

**Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.**

### **Nuevas precauciones y advertencias**

#### **Advertencias y precauciones generales**

**Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.**

#### **Neumonitis inmunomediada**

**En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.**

#### **Hepatitis inmunomediada**

**En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.**

#### **Colitis inmunomediada**

**En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





#### **Endocrinopatías inmunomediadas**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq.

#### **Meningoencefalitis inmunomediada**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

#### **Neuropatías inmunomediadas**

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

#### **Pancreatitis inmunomediada**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

#### **Miocarditis inmunomediada**

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis.

#### **Miositis inmunomediada**

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Se debe vigilar a los pacientes con posible miositis para detectar signos y síntomas de miocarditis.

#### **Nefritis inmunomediada**

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal.

#### **Reacciones relacionadas con la infusión**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq.**

#### **Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas**

**Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado  $\leq 1$ , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides.**

**Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.**

**Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.**

#### **Poblaciones especiales**

**Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.**

#### **Toxicidad embriofetal**

**Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.**

**Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.**

**Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir, dado que incluyó indicaciones que se encuentran en estudio.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **3.5.2 KIOVIG®**

Expediente : 19975421  
Radicado : 20211035584  
Fecha : 26/02/2021  
Interesado : Baxalta Colombia SAS - Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

Composición: Cada 1mL de Kiovig contiene: Inmunoglobulina Humana Normal (IVIg) 100 mg, correspondiente a contenido de proteína humana del cual mínimo el 98% es IgG

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 ≥ 56,9 %

IgG2 ≥ 26,6 %

IgG3 ≥ 3,4 %

IgG4 ≥ 1,7 %

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora modificación en la vía de administración del producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Sala recomienda aprobar como solicita el interesado, con la siguiente información:**

#### **Posología y Vía de Administración**

##### **Vía de administración intravenosa únicamente**

**El tratamiento reconstitutivo debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.**

##### **Posología**

**La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación. En el tratamiento reconstitutivo es necesario individualizarla dosis para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía de orientación**

##### **Tratamiento reconstitutivo en Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El régimen de dosificación debe conseguir un nivel mínimo (valle) de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 5 a 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de, al menos, 0,2 g/kg cada tres a cuatro semanas. La dosis requerida para conseguir un nivel mínimo (valle) de 5-6 g/l es de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica; SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles valle deben mantenerse por encima de 5 g/l.

**Trombocitopenia inmune primaria**

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes.
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

**Síndrome de Guillain Barré**

0,4 g/kg/día durante 5 días.

**Enfermedad de Kawasaki**

Debe administrarse 1,6-2 g/kg dividido en varias dosis durante dos a cinco días o 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados durante 2-5 días. Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Indicación Terapéutica y Frecuencia de Administración

Indicación	Dosis	Frecuencia de Administración
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Continuación: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de Al menos 5-6 g/l.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.	- 0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG por encima de 5 g/l
<b>Inmunomodulación:</b>		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg ó 0,4 g/kg/día	El primer día, pudiéndose repetir una vez durante los tres días siguientes durante 2-5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg ó 2 g/kg	En varias dosis durante 2-5 días, junto con ácido acetilsalicílico. En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico administrado durante 2-5 días.
Neuropatía Motora Multifocal	Dosis Inicial: 2g/Kg	Durante 2-5 días
	Dosis de Mantenimiento: 1g/Kg ó - 2g/Kg	Cada 2-4 semanas Cada 4-8 semanas

### 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1. FABRAZYME 35 mg

Expediente : 19951126  
Radicado : 20201213396 / 20211287902  
Fecha : 13/11/2020  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 35 mg de Agalsidasa Beta

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardiaca.

#### Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

#### Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página [www.fabryregistry.com](http://www.fabryregistry.com) o contáctese a través de email a [help@fabryregistry.com](mailto:help@fabryregistry.com).

#### Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

#### Interacciones medicamentosas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.  
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

#### Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embriofetal debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

#### Madres lactantes

Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

#### Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

#### Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir  $> 7,03 \mu\text{g/mL}$ ), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

#### Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia  $\geq 5\%$ ) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardiaca, paro cardiaco, disminución del gasto cardiaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3  
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>		
Anemia	11 (14)	8 (13)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
<b>Trastornos auditivos y del laberinto</b>		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
<b>Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
<b>Estudios</b>		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 3**  
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

#### Inmunogenia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos ( $\geq 12.800$ ) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

#### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.  
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen  $\geq 30$  kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

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. 2021014434 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.18, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión resolución 2021042967 de 28 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211287902
- Información para prescribir Versión resolución 2021042967 de 28 de septiembre de 2021
- Instructivo de uso versión resolución 2021042967 de 28 de septiembre de 2021

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.18., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada vial contiene 35 mg de Agalsidasa Beta**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

**El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.**

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias**

**Reacciones asociadas con la infusión**

**En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrato con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

## **Precauciones**

### **Generales**

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardiaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardiaca.

### **Inmunogenia y reinstauración del tratamiento**

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Fabrazyme.** De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

#### **Información para los pacientes**

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página [www.fabryregistry.com](http://www.fabryregistry.com) o contáctese a través de email a [help@fabryregistry.com](mailto:help@fabryregistry.com).

#### **Pruebas de laboratorio**

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

#### **Interacciones medicamentosas**

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.  
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.  
No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Embarazo: Categoría B**

**Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embrionario debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.**

**Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.**

### **Madres lactantes**

**Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante. Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.**

### **Efectos en las mujeres**

**Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.**

**En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.**

### **Uso pediátrico**

**La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir  $> 7,03 \mu\text{g/mL}$ ), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

#### **Uso Geriátrico**

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia  $\geq 5\%$ ) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3  
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>		
Anemia	11 (14)	8 (13)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
<b>Trastornos auditivos y del laberinto</b>		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
<b>Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
<b>Estudios</b>		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Tabla 3**  
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

## Inmunogenia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos ( $\geq 12.800$ ) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

#### **Interacciones:**

**No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.  
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

**La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.**

**La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen  $\geq$  30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).**

**A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.**

**El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.**

**La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 8.2.7.0.N60**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir, instructivo de uso y demás documentos que formen parte del producto.**

**La Sala aclara que el instructivo de uso se encuentra dentro de la información para prescribir versión resolución 2021042967 de 28 de septiembre de 2021.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2,4 del producto FABRAZYME se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

### **3.6.2. LANTUS® 100 IU/ML**

Expediente : 19914312  
Radicado : 20211119866 / 20221051083  
Fecha : 01/04/2022  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 3.6378 mg de Insulina glargina, equivalente a cada mL contiene 100 UI de Insulina glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2022 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

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.

Lantus no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y las técnicas oportunas de inyección, y todos los demás factores relevantes.

Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede necesitar un cambio de dosis.

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Hipoglucemia

El momento de incidencia de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que Lantus proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a los pacientes:

- cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,
- en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- de edad avanzada,
- después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano,
- que presentan una neuropatía autónoma,
- con un largo historial de diabetes,
- que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,
- omisión de comidas,
- consumo de alcohol,
- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),
- el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

### Anticuerpos antiinsulina

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

### Plumas a utilizar con Lantus 100 unidades/ml en cartuchos

Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial. Los cartuchos de Lantus se deben utilizar únicamente con las siguientes plumas:

- JuniorSTAR que libera Lantus en incrementos de 0,5 unidades de dosis.
- CliKSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar y AllStar PRO que liberan Lantus en incrementos de 1 unidad de dosis.

Estos cartuchos no se deben utilizar con ninguna otra pluma reutilizable, ya que la exactitud de la dosis está únicamente establecida con las plumas citadas.

En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas.

### Manejo de la pluma precargada SoloStar

Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.2).

Antes de usar Lantus SoloStar, se deben leer las instrucciones de uso incluidas en el prospecto cuidadosamente. Lantus SoloStar se tiene que utilizar, tal y como recomiendan estas instrucciones de uso.

### Errores de medicación

Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas.

### Combinación de Lantus con pioglitazona

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Lantus. Si se usa esta combinación, se deben observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma (ver sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (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:  $< 1/10.000$ ; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Trastorno visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrófica	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

##### Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

#### Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir una lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

#### Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes ( $\leq 18$  años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes ( $\leq 18$  años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

#### 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

Acta No. 13 de 2022 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 notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación de su país.

**Interacciones:**

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de La dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatotropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Vía de administración: Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología**

Lantus contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada.

Lantus debe administrarse una vez al día a cualquier hora, pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, Lantus también se puede administrar junto con antidiabéticos orales. La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Lantus y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina.

##### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo.

##### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

#### Población pediátrica

##### Adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad

La seguridad y eficacia de Lantus ha sido establecida en adolescentes y niños a partir de 2 años de edad. La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual.

##### Niños menores de 2 años

La seguridad y eficacia de Lantus no ha sido establecida. No se dispone de datos.

#### Cambio de otras insulinas a Lantus

Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o larga a una pauta con Lantus, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales).

#### Cambio de insulina NPH dos veces al día a Lantus

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Lantus, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30 % durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

#### Cambio de insulina glargina 300 unidades/ml a Lantus

Lantus y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) no son bioequivalentes ni son directamente intercambiables. Los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal de insulina glargina 300 unidades/ml una vez al día a Lantus una vez al día, deben reducir su dosis aproximadamente un 20%, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante las primeras semanas, esta disminución debe compensarse, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustar esta pauta posteriormente de forma individual.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico.

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pauta. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso, el estilo de vida del paciente, el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo o hiperglucemia.

Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Lantus.

#### Forma de administración

Lantus se administra por vía subcutánea.

Lantus no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Lantus depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave.

No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de Lantus en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

Lantus no debe mezclarse con ninguna otra insulina ni debe diluirse. Su mezcla o dilución pueden modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación.

Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial  
Para más información acerca de la manipulación.

Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho  
Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

Para más información acerca de la manipulación.

Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

Antes de usar Lantus SoloStar, las instrucciones de uso incluidas en el prospecto se deben leer cuidadosamente.

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. 2022000403 emitido mediante Acta No. 16 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221051083
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20221051083
- Instructivo de uso versión allegado mediante radicado No. 20221051083

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2021, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada mL contiene 3.6378 mg de Insulina glargina, equivalente a cada mL contiene 100 UI de Insulina glargina**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## **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.**

**Lantus no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.**

**Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y las técnicas oportunas de inyección, y todos los demás factores relevantes.**

**Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede necesitar un cambio de dosis.**

**Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.**

## **Hipoglucemia**

**El momento de incidencia de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que Lantus proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor.**

**Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).**

**Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a los pacientes:**

- **cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,**
- **en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,**
- **de edad avanzada,**
- **después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano,**
- **que presentan una neuropatía autónoma,**
- **con un largo historial de diabetes,**
- **que padecen una enfermedad psiquiátrica,**
- **que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5).**

**Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.**

**El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.**

**Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.**

**El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen:**

- **el cambio del área de inyección,**
- **el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés),**
- **el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,**
- **una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),**
- **ingesta inadecuada de alimentos,**
- **omisión de comidas,**
- **consumo de alcohol,**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),
- el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

#### **Enfermedades intercurrentes**

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

#### **Anticuerpos antiinsulina**

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

#### **Plumas a utilizar con Lantus 100 unidades/ml en cartuchos**

Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial. Los cartuchos de Lantus se deben utilizar únicamente con las siguientes plumas:

- JuniorSTAR que libera Lantus en incrementos de 0,5 unidades de dosis.
- KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar y AllStar PRO que liberan Lantus en incrementos de 1 unidad de dosis.

Estos cartuchos no se deben utilizar con ninguna otra pluma reutilizable, ya que la exactitud de la dosis está únicamente establecida con las plumas citadas.

En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas.

#### **Manejo de la pluma precargada SoloStar**

Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.2).

Antes de usar Lantus SoloStar, se deben leer las instrucciones de uso incluidas en el prospecto cuidadosamente. Lantus SoloStar se tiene que utilizar, tal y como recomiendan estas instrucciones de uso.

#### **Errores de medicación**

Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas.

#### **Combinación de Lantus con pioglitazona**

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Lantus. Si se usa esta combinación, se deben observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

#### **Excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### **Reacciones adversas:**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma (ver sección 4.4).

##### **Tabla de reacciones adversas**

A continuación, se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (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:  $< 1/10.000$ ; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Trastorno visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrófica	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

#### **Trastornos oculares**

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Se puede producir una lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

#### **Población pediátrica**

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes ( $\leq 18$  años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes ( $\leq 18$  años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **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 de su país.

### **Interacciones:**

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatotropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

**Vía de administración: Subcutánea**

### **Dosificación y Grupo etario:**

#### **Posología**

Lantus contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada.

Lantus debe administrarse una vez al día a cualquier hora, pero todos los días a la misma hora.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, Lantus también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Lantus y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina.

##### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo.

##### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

##### **Población pediátrica**

##### **Adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad**

La seguridad y eficacia de Lantus ha sido establecida en adolescentes y niños a partir de 2 años de edad. La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual.

##### **Niños menores de 2 años**

La seguridad y eficacia de Lantus no ha sido establecida. No se dispone de datos.

##### **Cambio de otras insulinas a Lantus**

Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o larga a una pauta con Lantus, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales).

##### **Cambio de insulina NPH dos veces al día a Lantus**

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Lantus, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30 % durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Cambio de insulina glargina 300 unidades/ml a Lantus**

Lantus y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) no son bioequivalentes ni son directamente intercambiables. Los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal de insulina glargina 300 unidades/ml una vez al día a Lantus una vez al día, deben reducir su dosis aproximadamente un 20%, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Durante las primeras semanas, esta disminución debe compensarse, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustar esta pauta posteriormente de forma individual.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico.

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pautada. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso, el estilo de vida del paciente, el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo o hiperglucemia.

Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Lantus.

### **Forma de administración**

Lantus se administra por vía subcutánea.

Lantus no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Lantus depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave.

No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de Lantus en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

Lantus no debe mezclarse con ninguna otra insulina ni debe diluirse. Su mezcla o dilución pueden modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación.

**Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial**  
**Para más información acerca de la manipulación.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho**  
Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

Para más información acerca de la manipulación.

**Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada**  
Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

Antes de usar Lantus SoloStar, las instrucciones de uso incluidas en el prospecto se deben leer cuidadosamente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y el instructivo de uso versión allegados mediante radicado No. 20221051083

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6,1 del producto LANTUS® 100 U / ML se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### **3.6.3. CIMAHER**

Expediente : 19950352  
Radicado : 20211046583 / 20221051514  
Fecha : 01/04/2022  
Interesado : Cimab S.A.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Composición:**

Cada vial contiene 50 mg de Nimotuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

**Indicaciones:**

- Tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia y en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores gliales malignos de nuevo diagnóstico: glioblastoma multiforme en combinación con radioterapia y temozolamida y para astrocitoma anaplásico en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con tumores epiteliales malignos de esófago no operables en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia basada en gencitabina

**Contraindicaciones:**

Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: ioregf/r3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

**Precauciones y advertencias:**

CIMAHER® debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo monoclonal murino ior®egf/r3. CIMAHER® debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

CIMAHER® no contiene preservante en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la infusión, desechándose cualquier remanente no utilizado. CIMAHER® diluido en infusión salina al 0,9% es física y químicamente estable.

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



durante 72 horas a una temperatura por debajo de 25 °C. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada.

**Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración del CIMAHER® consisten en reacciones leves o moderadas como temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre y elevación de la fosfatasa alcalina, la TGP y la TGO. Otras reacciones menos frecuentes que pudieran aparecer consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores (MI), artralgias, calambre en miembros inferiores, flebitis, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal. Estas reacciones adversas responden al tratamiento con analgésicos y antihistamínicos en las dosis convencionales. En el estudio conducido en 88 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia, los eventos adversos (EA) coinciden con el perfil de seguridad del producto. Los más frecuentes relacionados con el producto fueron: mialgia (88), fiebre (24), cefalea (23), náuseas (21), artralgia (17), debilidad en MI (14) y calambre en MI (11). La mayor parte de los EA son de intensidad leve (310) y moderada (89).

**Interacciones:**

La interacción del CIMAHER® con otras drogas citostáticas se encuentra en fase de evaluación. Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral cuando se han usado otros agentes inhibidores del EGFR en combinación con radioterapia.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Tumores avanzados de cabeza y cuello.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad y de nuevo diagnóstico.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 150 mg/m administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/m<sup>2</sup> cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos en adultos. La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas, en combinación con quimioterapia.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 400 mg administrados una vez por semana, en combinación con quimioterapia. CIMAHER® se administrará hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable.

En todas las indicaciones clínicas, el CIMAHER® será administrado por vía intravenosa en 250 mL de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia.

La dosis recomendada de CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez por semana por vía intravenosa (vena antecubital) durante seis semanas, después de evaluada la respuesta a la primera línea de quimioterapia (se tratarán los pacientes que no hayan progresado a su enfermedad, incluyendo pacientes con enfermedad estable, respuestas parciales y completas a esta terapia previa). Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

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.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2022000395 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.16, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20211046583

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.16., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada vial contiene 50 mg de Nimotuzumab**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones:**

- Tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia y en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores gliales malignos de nuevo diagnóstico: glioblastoma multiforme en combinación con radioterapia y temozolamida y para astrocitoma anaplásico en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con tumores epiteliales malignos de esófago no operables en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia basada en gencitabina

**Contraindicaciones:**

**Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: ioregf/r3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

**Precauciones y advertencias:**

**CIMAHER® debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo monoclonal murino ior®egf/r3. CIMAHER® debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.**

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**CIMAHER® no contiene preservante en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la infusión, desechándose cualquier remanente no utilizado. CIMAHER® diluido en infusión salina al 0,9% es física y químicamente estable durante 72 horas a una temperatura por debajo de 25 °C. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada.**

**Reacciones adversas:**

**Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración del CIMAHER® consisten en reacciones leves o moderadas como temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre y elevación de la fosfatasa alcalina, la TGP y la TGO. Otras reacciones menos frecuentes que pudieran aparecer consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores (MI), artralgias, calambre en miembros inferiores, flebitis, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal. Estas reacciones adversas responden al tratamiento con analgésicos y antihistamínicos en las dosis convencionales. En el estudio conducido en 88 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia, los eventos adversos (EA) coinciden con el perfil de seguridad del producto. Los más frecuentes relacionados con el producto fueron: mialgia (88), fiebre (24), cefalea (23), náuseas (21), artralgia (17), debilidad en MI (14) y calambre en MI (11). La mayor parte de los EA son de intensidad leve (310) y moderada (89).**

**Interacciones:**

**La interacción del CIMAHER® con otras drogas citostáticas se encuentra en fase de evaluación. Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuando se han usado otros agentes inhibidores del EGFR en combinación con radioterapia.

**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Tumores avanzados de cabeza y cuello.**

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

**Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad y de nuevo diagnóstico.**

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 150 mg/m administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

**Glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos en adultos. La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.**

**Tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radio quimioterapia.**

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

**Adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas, en combinación con quimioterapia.**

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 400 mg administrados una vez por semana, en combinación con quimioterapia. CIMAHER® se administrará hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En todas las indicaciones clínicas, el CIMAHER® será administrado por vía intravenosa en 250 mL de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia.**

La dosis recomendada de CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez por semana por vía intravenosa (vena antecubital) durante seis semanas, después de evaluada la respuesta a la primera línea de quimioterapia (se tratarán los pacientes que no hayan progresado a su enfermedad, incluyendo pacientes con enfermedad estable, respuestas parciales y completas a esta terapia previa). Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

**Condición de venta:**

**Uso institucional.**

**Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20211046583.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20211046583**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0 del producto CIMAHER. se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Se solicita allegar al Grupo de Farmacovigilancia como anexo al expediente, un PSUR en el plazo de un año a partir de la fecha que contenga un resumen de los hallazgos en seguridad reportados en los estudios clínicos que se encuentran en curso.**

**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.6.4. NOVOEIGHT® 2000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**

Expediente : 20090709  
Radicado : 20211048586 / 20221051263  
Fecha : 01/04/2022  
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 2000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

- Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños.

Reacciones adversas:

- Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos ( $\geq 18$  años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

- Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfoedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

\* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).  
\*\* Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.  
\*\*\* Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.  
\*\*\*\* Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

#### - Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

#### - Descripción de las reacción es adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

- Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

- Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

**Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y cirugía**

<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i>		

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
<b>Cirugía</b>		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

#### - Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

#### - Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(C<sub>máx</sub>) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

- Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

- Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

- Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

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. 2022000405 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.1.1.17 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211048586
- Información para Prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211048586
- Instructivo de uso versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211048586

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.10 de 2021, numeral 3.1.1.17., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada vial contiene 2000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

**NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.**

**Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters**

**Precauciones y advertencias:**

**- Trazabilidad**

**Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.**

**- Hipersensibilidad**

**Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

#### **- Inhibidores**

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII.

#### **- Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños.

#### **Reacciones adversas:**

#### **- Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos ( $\geq 18$  años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

- Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfoedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

\* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

\*\* Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

\*\*\* Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

\*\*\*\* Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

#### - Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

#### - Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

**- Reacciones adversas de fuentes postcomercialización**

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

**Interacciones:**

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

**- Tratamiento a demanda**

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
<b>Hemorragia</b>		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i>		

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hematomas más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
<b>Cirugía</b>		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

#### - Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

#### - Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C<sub>máx</sub>) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

- Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

- Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

- Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Acta No. 13 de 2022 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 CCDS v13, la información para prescribir versión CCDS v13 y el instructivo de uso versión CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20211048586**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5 del producto Novoeight se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

### **3.6.5. ALBÚMINA HUMANA 20% BIOTEST**

Expediente : 19907095  
Radicado : 20211014947 / 20221052463  
Fecha : 04/04/2022  
Interesado : Biotest Pharma GMBH

Composición:

Cada vial de 50 ml contiene 10 g de proteína de plasma humano de la cual por lo menos 96 % es albúmina humana.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Restauración y mantenimiento de volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y es apropiado el uso de un coloide.

La elección de albúmina en lugar de coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente individual, con base en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a preparaciones de albúmina o cualquiera de los excipientes enumerados

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico que requiere suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

La Albúmina debería utilizarse con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de tales condiciones son:

- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Hipertensión
- Várices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post renal

El efecto osmótico coloidal de la albúmina humana 200 g/l es aproximadamente 4 veces aquel del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina concentrada, debe tenerse cuidado de garantizar la hidratación adecuada del paciente.

Los pacientes deberían monitorearse cuidadosamente para resguardarles de sobrecarga circulatoria e hiper hidratación.

Soluciones de albúmina humana de 200 - 250 g/l son relativamente bajas en electrolitos en comparación con las soluciones de albúmina humana de 40 - 50 g/l.

Cuando se suministra albúmina, el estatus de electrolitos del paciente debería monitorearse y tomarse pasos apropiados para restablecer o mantener el equilibrio de electrolitos.

Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección ya que esto puede causar hemólisis en los receptores.

Si volúmenes comparativamente grandes deben remplazarse, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Debe tenerse cuidado de garantizar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o presión sanguínea

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incrementada, presión venosa elevada y edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente.

Medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / retiro de los virus. A pesar de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre o plasma humanos se administran, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Eso también aplica a virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay ningún informe de transmisiones virales con albúmina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Albúmina humana 20 % (200 g/l) a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Este medicamento contiene 122 mmol de sodio por litro. A ser tomado en consideración por parte de pacientes en una dieta con sodio controlado.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

La seguridad de Albúmina humana 20 % (200 g/l) para uso en embarazo en humanos no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, la experiencia clínica con albúmina sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre el curso del embarazo, o sobre el feto ni el neonato.

Estudios experimentales en animales son insuficientes para valorar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post natal.

Sin embargo, la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana.

#### Reacciones adversas:

Reacciones leves tales como rubor, urticaria, fiebre y náusea ocurren raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se disminuye la velocidad de infusión o la infusión se detiene. De forma muy rara, pueden ocurrir reacciones severas tan extremas como shock. En estos casos, la infusión debería detenerse y debería iniciarse un tratamiento apropiado.

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de autorización del medicamento

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



es importante. Éste permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se le solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa al correo electrónico [farmaco.vigilancia@grupoamarey.com](mailto:farmaco.vigilancia@grupoamarey.com)

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros productos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis requerida depende del tamaño del paciente, la severidad del trauma o enfermedad y de la pérdida continua de fluido o proteína. Las medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática deberían utilizarse para determinar la dosis requerida.

Si debe administrarse albúmina humana, debería monitorearse el desempeño hemodinámico regularmente; esto puede incluir:

- Presión sanguínea arterial y frecuencia de pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar de enclavamiento
- Salida de orina
- Electrolitos
- Hematocrito / hemoglobina

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. 2022000393 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 01/2016 allegado mediante radicado No. 20211014947
- Información para prescribir versión 05/2020 allegado mediante radicado No. 20211014947

Acta No. 13 de 2022 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 en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.10 de 2021, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial de 50 ml contiene 10 g de proteína de plasma humano de la cual por lo menos 96 % es albúmina humana.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Restauración y mantenimiento de volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y es apropiado el uso de un coloide.

La elección de albúmina en lugar de coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente individual, con base en recomendaciones oficiales.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a preparaciones de albúmina o cualquiera de los excipientes enumerados.

**Precauciones y advertencias:**

Sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico que requiere suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

La Albúmina debería utilizarse con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente.

**Ejemplos de tales condiciones son:**

- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Hipertensión
- Várices esofágicas
- Edema pulmonar

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Diátesis hemorrágica**
- **Anemia severa**
- **Anuria renal y post renal**

**El efecto osmótico coloidal de la albúmina humana 200 g/l es aproximadamente 4 veces aquel del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina concentrada, debe tenerse cuidado de garantizar la hidratación adecuada del paciente.**

**Los pacientes deberían monitorearse cuidadosamente para resguardarles de sobrecarga circulatoria e hiper hidratación.**

**Soluciones de albúmina humana de 200 - 250 g/l son relativamente bajas en electrolitos en comparación con las soluciones de albúmina humana de 40 - 50 g/l.**

**Cuando se suministra albúmina, el estatus de electrolitos del paciente debería monitorearse y tomarse pasos apropiados para restablecer o mantener el equilibrio de electrolitos.**

**Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección ya que esto puede causar hemólisis en los receptores.**

**Si volúmenes comparativamente grandes deben remplazarse, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Debe tenerse cuidado de garantizar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).**

**Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o presión sanguínea incrementada, presión venosa elevada y edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente.**

**Medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / retiro de los virus. A pesar de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre o plasma humanos se administran, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Eso también aplica a virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay ningún informe de transmisiones virales con albúmina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Albúmina humana 20 % (200 g/l) a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Este medicamento contiene 122 mmol de sodio por litro. A ser tomado en consideración por parte de pacientes en una dieta con sodio controlado.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

La seguridad de Albúmina humana 20 % (200 g/l) para uso en embarazo en humanos no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, la experiencia clínica con albúmina sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre el curso del embarazo, o sobre el feto ni el neonato.

Estudios experimentales en animales son insuficientes para valorar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post natal.

Sin embargo, la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana.

#### **Reacciones adversas:**

Reacciones leves tales como rubor, urticaria, fiebre y náusea ocurren raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se disminuye la velocidad de infusión o la infusión se detiene. De forma muy rara, pueden ocurrir reacciones severas tan extremas como shock. En estos casos, la infusión debería detenerse y debería iniciarse un tratamiento apropiado.

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de autorización del medicamento es importante. Éste permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se le solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa al correo electrónico [farmaco.vigilancia@grupoamarey.com](mailto:farmaco.vigilancia@grupoamarey.com)

#### **Interacciones:**

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros productos

**Vía de administración: Intravenosa**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La dosis requerida depende del tamaño del paciente, la severidad del trauma o enfermedad y de la pérdida continua de fluido o proteína. Las medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática deberían utilizarse para determinar la dosis requerida.

Si debe administrarse albúmina humana, debería monitorearse el desempeño hemodinámico regularmente; esto puede incluir:

- Presión sanguínea arterial y frecuencia de pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar de enclavamiento
- Salida de orina
- Electrolitos
- Hematocrito / hemoglobina

Condición de venta:

Venta con fórmula médica  
Uso institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01/2016, la información para prescribir versión 05/2020 allegados mediante radicado No. 20211014947

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del producto Biotest se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **3.6.6. NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU / 0,5 ML**

Expediente : 19906434  
Radicado : 20211038646 / 20211040822 / 20221056367  
Fecha : 07/04/2022  
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

#### Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 30 millones de unidades (MU/300 microgramos (mcg)) de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

#### Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional para enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPCs, por sus siglas en inglés).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ , y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos relacionados.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/L$ ) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales en todas las indicaciones

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Hipersensibilidad

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en tratamientos iniciales o subsecuentes de pacientes tratados con Neupogen. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

### Eventos adversos pulmonares

Se han observado eventos adversos pulmonares, especialmente enfermedad pulmonar intersticial, después de la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en un riesgo mayor. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea asociados con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés). Se debe interrumpir la administración de Neupogen y administrar el tratamiento adecuado.

### Glomerulonefritis

Se ha observado glomerulonefritis en pacientes a quienes se les suministra filgrastim y pegfilgrastim. En general, eventos de glomerulonefritis que se resolvieron después de la reducción o retiro de la dosis de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo de los análisis de orina.

### Síndrome de extravasación capilar

Se ha observado síndrome de extravasación capilar, el cual puede poner en riesgo la vida del paciente si el tratamiento se demora, después de la administración del tratamiento con G-CSF, el cual se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Se debe hacer seguimiento riguroso a los pacientes que presentan síntomas de síndrome de extravasación capilar y suministrarles tratamiento estándar sintomático, el cual podría necesitar cuidados intensivos.

### Esplenomegalia y Ruptura esplénica

En general se han observado casos asintomáticos de esplenomegalia y casos de rotura de bazo en pacientes y donantes sanos después de la administración de Neupogen. Algunos casos de rotura de bazo fueron fatales; por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente el tamaño del bazo (p.ej., exploración clínica, ultrasonido).

Se debe pensar en la posibilidad de un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes y/o pacientes que presenten dolor abdominal superior izquierdo o dolor irradiado al hombro izquierdo. Se tuvo en cuenta las reducciones en la dosis de Neupogen para disminuir o

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



detener la progresión del agrandamiento del bazo en pacientes con neutropenia crónica severa y fue necesaria una esplenectomía en el 3 % de los pacientes.

#### Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

#### Síndrome mielodisplásico o Leucemia mieloide crónica

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda (LMA).

#### Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

#### Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes a los cuales se les ha administrado Neupogen. Se debe hacer un seguimiento riguroso a los recuentos de plaquetas, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con Neupogen. Se debe tener en cuenta la interrupción temporal o reducción de la dosis en pacientes con neutropenia crónica severa que presenten trombocitopenia (conteo de plaquetas < 100 × 10<sup>9</sup>/L).

#### Leucocitosis

Conteos leucocitarios de 100 × 10<sup>9</sup>/L o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes con cáncer que reciben Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el conteo de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si el conteo leucocitario supera 50 × 10<sup>9</sup>/L después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Cuando se administra para movilización de PBPC, el

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si el conteo de leucocitos aumenta  $> 70 \times 10^9/L$ .

#### Inmunogenicidad

Al igual que con los productos terapéuticos de naturaleza proteica, existe una posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de producción de anticuerpos contra filgrastim es en general baja. Los anticuerpos de unión aparecen según lo esperado con todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizante.

#### Aortitis

Se ha observado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y pacientes con cáncer.

Los síntomas presentados incluyen fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores de inflamación (p.ej., proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante tomografía computarizada y en general se resolvió después de retirar la administración de G-CSF.

#### Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades

##### Precauciones especiales en el rasgo de células falciformes y la enfermedad de células falciformes

Se han reportado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, con el uso de Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al prescribir Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

#### Osteoporosis

Se puede indicar monitoreo de la densidad ósea en pacientes con osteopatía subyacente que se sometan a la terapia continua con Neupogen durante más de 6 meses.

#### Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Neupogen no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los esquemas posológicos establecidos.

#### Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

#### Efecto de la quimioterapia en los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el conteo plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

#### Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Ha habido informes de GvHD (enfermedad de injerto contra el huésped) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

#### Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

##### Movilización

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos principales del tratamiento para cada paciente en particular.

#### Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

#### Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

**Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC**  
La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucoféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$  que se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucoféresis tengan plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están  $< 75 \times 10^9/L$ .

No deben realizarse leucoféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

**Precauciones especiales en los receptores de PBPCs alogénas movilizadas con Neupogen**

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alogénas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de GvHD aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### Precauciones especiales en pacientes con NCG

Neupogen no se debe administrar a pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

### Biometría hemática

Existen otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el conteo celular.

### Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y conteo de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

### Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

### Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Biometría hemática

El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en el conteo de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que el CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en el CAN a lo largo del tiempo. Para determinar el nadir del CAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el CAN, inmediatamente antes de la administración de cualquiera de las dosis previstas de Neupogen.

### Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el paciente puede estar en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente (ver arriba).

### Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

### En todos los pacientes

El protector de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas.

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias que pueden aparecer durante el tratamiento con Neupogen incluyen: reacción anafiláctica, eventos adversos pulmonares serios (incluida la neumonía intersticial y el ARDS), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia severa/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, GvHD en pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células madre de sangre periférica y crisis de anemia de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes.

Las reacciones adversas que se notifican con más frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómito y náuseas. En los ensayos clínicos, en pacientes con cáncer, el dolor músculo esquelético fue leve o moderado en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en la siguiente tabla describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección de las vías respiratorias altas Infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia <sup>e</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup> Disminución de la hemoglobina <sup>e</sup>	Leucocitosis <sup>a</sup>	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Crisis de anemia de células falciformes	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento Hipersensibilidad <sup>a</sup> Enfermedad de injerto contra el huésped <sup>b</sup>	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito <sup>e</sup> Aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en la sangre Seudogota <sup>a</sup> (Condrocálcinosis Pirofosfato) Alteración en el volumen de los fluidos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>a</sup>	Mareo Hipoestesia Parestesia			
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venoclusiva <sup>d</sup>	Síndrome de extravasación capilar <sup>a</sup> Aortitis	

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



# MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	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 ( $< 1/10.000$ )
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos <sup>a</sup> Dolor orofaríngeo <sup>a,e</sup> Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>a</sup> Insuficiencia respiratoria <sup>a</sup> Edema pulmonar <sup>a</sup> Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hipoxia		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>a,e</sup> Vómito <sup>a,e</sup> Náuseas <sup>a</sup>	Dolor oral Estreñimiento <sup>e</sup>			
Trastornos hepato biliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato transaminasa elevado Gamma-glutamil-transferasa elevado		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia <sup>a</sup>	Erupción <sup>a</sup> Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea <sup>a</sup> Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de artritis reumatoide	
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidades en la orina	

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga <sup>a</sup> Inflamación de la mucosa <sup>a</sup> Pirexia	Dolor torácico <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Malestar <sup>a</sup> Edema periférico <sup>e</sup>	Reacción en el sitio de la inyección		
Lesiones, intoxicación y complicaciones quirúrgicas		Reacciones a la transfusión <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Ver sección c (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)

<sup>b</sup> Se han notificado casos de *GvHD* y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver sección c)

<sup>c</sup> Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

<sup>d</sup> Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o movilización de *PBPC* en la experiencia poscomercialización

<sup>e</sup> Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes que recibieron Neupogen en comparación con el grupo placebo y asociados con secuelas de malignidad subyacente o quimioterapia citotóxica.

### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Hipersensibilidad

En los estudios clínicos se han observado reacciones tipo hipersensibilidad incluidas anafilaxis, erupciones, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión las cuales aparecen en el tratamiento inicial o posterior y en la experiencia posterior a la comercialización. En general, las notificaciones fueron más comunes después de la administración IV. En algunos casos los síntomas han reaparecido con la reexposición, indicando una relación casual. Neupogen se debe interrumpir de manera permanente en pacientes que presenten una reacción alérgica seria.

#### Eventos adversos pulmonares

En los estudios clínicos y en el esquema después de la comercialización se han observado efectos adversos pulmonares incluidos enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos con desenlace clínico de deficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), los cuales pueden ser mortales.

#### Esplenomegalia y Ruptura esplénica

Se han observado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica después de la administración de filgrastim.

Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

#### Síndrome de extravasación capilar

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

#### Vasculitis cutánea

Se ha observado vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a quienes se les suministra Neupogen. Después de un largo periodo de uso, la vasculitis se ha notificado en el 2% de los pacientes con NCG.

#### Leucocitosis

Se observó leucocitosis ( $WBC > 50 \times 10^9/L$ ) en el 41% de los donantes y en la trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) después de la administración de filgrastim y se observó leucoféresis en el 35% de los donantes.

#### Síndrome de Sweet

Se han observado casos del síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) en pacientes tratados con Neupogen.

#### Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)

Se ha notificado Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con Neupogen.

#### GvHD

Ha habido informes de GvHD y muertes en pacientes a quienes se les suministra G-CSF después del trasplante alogénico de médula ósea.

#### d. Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

#### e. Otras poblaciones especiales

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

### Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave (NCG), recibiendo tratamiento crónico con Neupogen.

### Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

### Vía de administración:

Intravenosa  
Subcutánea

### Dosificación y Grupo etario:

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse correctamente.

#### Quimioterapia citotóxica convencional

##### Posología

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m<sup>2</sup>/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el conteo de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia citotóxica aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el conteo de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

##### Método de administración

Neupogen puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución de glucosa al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos. La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

#### Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea

##### Posología

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el conteo de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Conteo de Neutrófilos (CAN)	Ajuste de la Dosis de Neupogen
$> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el CAN permanece $> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a $< 1,0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, ajustar la dosis de Neupogen según los pasos arriba indicados.	

CAN = conteo absoluto de neutrófilos

#### Método de administración

Neupogen puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de trasplante autólogo de PBPC

#### Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucoféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucoféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucoféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucoféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de conteo de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucoféresis en el período comprendido en que el CAN aumenta desde  $< 0,5 \times 10^9/L$  a  $> 5,0 \times 10^9/L$ . En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucoféresis. En otras circunstancias, se recomiendan leucoféresis adicionales.

#### Método de administración

Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neupogen puede administrarse como infusión subcutánea continúa por 24 horas o inyección subcutánea.

Para las infusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Neupogen para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora: Neupogen debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPCs en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de PBPC.

#### Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos. La leucoféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener  $4 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso del receptor.

#### Método de administración

Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

#### Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el conteo de neutrófilos se estabilice por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener un conteo de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis  $\leq 24$  mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

#### Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

#### Posología

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos (CAN >  $2,0 \times 10^9/L$ ). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos >  $2,0 \times 10^9/L$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener el CAN >  $2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el CAN >  $2,0 \times 10^9/L$ .

#### Método de administración

Para la recuperación de la neutropenia o mantener un conteo normal de neutrófilos: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

#### Ancianos

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por lo tanto no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios con Neupogen en pacientes con insuficiencia severa renal o de la función hepática, demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no se requiere en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años.

La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observaron diferencias en los perfiles de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que en adultos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora.

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 2022000394 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.25 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, febrero 2022 allegado mediante radicado No. 20221056367
- Información para Prescribir versión 5, febrero 2022 allegado mediante radicado No. 20221056367

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.10 de 2021, numeral 3.6.25., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada jeringa prellenada contiene 30 millones de unidades (MU/300 microgramos (mcg)) de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL).

**Forma farmacéutica: Solución inyectable.**

**Indicaciones:**

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional para enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPCs, por sus siglas en inglés). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ , y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos relacionados.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/L$ ) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones especiales en todas las indicaciones**

**Hipersensibilidad**

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en tratamientos iniciales o subsecuentes de pacientes tratados con Neupogen. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Eventos adversos pulmonares**

**Se han observado eventos adversos pulmonares, especialmente enfermedad pulmonar intersticial, después de la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en un riesgo mayor. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea asociados con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés). Se debe interrumpir la administración de Neupogen y administrar el tratamiento adecuado.**

### **Glomerulonefritis**

**Se ha observado glomerulonefritis en pacientes a quienes se les suministra filgrastim y pegfilgrastim. En general, eventos de glomerulonefritis que se resolvieron después de la reducción o retiro de la dosis de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo de los análisis de orina.**

### **Síndrome de extravasación capilar**

**Se ha observado síndrome de extravasación capilar, el cual puede poner en riesgo la vida del paciente si el tratamiento se demora, después de la administración del tratamiento con G-CSF, el cual se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Se debe hacer seguimiento riguroso a los pacientes que presentan síntomas de síndrome de extravasación capilar y suministrarles tratamiento estándar sintomático, el cual podría necesitar cuidados intensivos.**

### **Esplenomegalia y Ruptura esplénica**

**En general se han observado casos asintomáticos de esplenomegalia y casos de rotura de bazo en pacientes y donantes sanos después de la administración de Neupogen. Algunos casos de rotura de bazo fueron fatales; por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente el tamaño del bazo (p.ej., exploración clínica, ultrasonido).**

**Se debe pensar en la posibilidad de un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes y/o pacientes que presenten dolor abdominal superior izquierdo o dolor irradiado al hombro izquierdo. Se tuvo en cuenta las reducciones en la dosis de Neupogen para disminuir o detener la progresión del agrandamiento del bazo en pacientes con neutropenia crónica severa y fue necesaria una esplenectomía en el 3 % de los pacientes.**

### **Crecimiento de células malignas**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

#### Síndrome mielodisplásico o Leucemia mieloide crónica

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda (LMA).

#### Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

#### Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes a los cuales se les ha administrado Neupogen. Se debe hacer un seguimiento riguroso a los recuentos de plaquetas, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con Neupogen. Se debe tener en cuenta la interrupción temporal o reducción de la dosis en pacientes con neutropenia crónica severa que presenten trombocitopenia (conteo de plaquetas <  $100 \times 10^9/L$ ).

#### Leucocitosis

Conteos leucocitarios de  $100 \times 10^9/L$  o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes con cáncer que reciben Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el conteo de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si el conteo leucocitario supera  $50 \times 10^9/L$  después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Cuando se administra para movilización de PBPC, el tratamiento con Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si el conteo de leucocitos aumenta  $> 70 \times 10^9/L$ .

#### Inmunogenicidad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Al igual que con los productos terapéuticos de naturaleza proteica, existe una posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de producción de anticuerpos contra filgrastim es en general baja. Los anticuerpos de unión aparecen según lo esperado con todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizante.

### **Aortitis**

Se ha observado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y pacientes con cáncer.

Los síntomas presentados incluyen fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores de inflamación (p.ej., proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante tomografía computarizada y en general se resolvió después de retirar la administración de G-CSF.

### **Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades**

#### **Precauciones especiales en el rasgo de células falciformes y la enfermedad de células falciformes**

Se han reportado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, con el uso de Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al prescribir Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

### **Osteoporosis**

Se puede indicar monitoreo de la densidad ósea en pacientes con osteopatía subyacente que se sometan a la terapia continua con Neupogen durante más de 6 meses.

### **Precauciones especiales en pacientes con cáncer**

Neupogen no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los esquemas posológicos establecidos.

### **Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia**

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

#### **Efecto de la quimioterapia en los eritrocitos y trombocitos**

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el conteo plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

#### **Otras precauciones especiales**

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Ha habido informes de GvHD (enfermedad de injerto contra el huésped) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

#### **Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC**

#### **Movilización**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos principales del tratamiento para cada paciente en particular.

#### **Exposición previa a agentes citotóxicos**

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

#### **Valoración del rendimiento de células progenitoras**

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

**Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC**  
La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucoféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas <  $100 \times 10^9/L$ ) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas <  $50 \times 10^9/L$  que se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucoféresis tengan plaquetas <  $100 \times 10^9/L$ ; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están <  $75 \times 10^9/L$ .

No deben realizarse leucoféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Precauciones especiales en los receptores de PBPCs alógenas movilizadas con Neupogen**

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de GvHD aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

### **Precauciones especiales en pacientes con NCG**

Neupogen no se debe administrar a pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

### **Biometría hemática**

Existen otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el conteo celular.

### **Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico**

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y conteo de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

### **Otras precauciones especiales**

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

**Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH**

**Biometría hemática**

El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en el conteo de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que el CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en el CAN a lo largo del tiempo. Para determinar el nadir del CAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el CAN, inmediatamente antes de la administración de cualquiera de las dosis previstas de Neupogen.

**Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores**

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el paciente puede estar en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente (ver arriba).

**Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica**

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En todos los pacientes

El protector de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas.

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias que pueden aparecer durante el tratamiento con Neupogen incluyen: reacción anafiláctica, eventos adversos pulmonares serios (incluida la neumonía intersticial y el ARDS), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia severa/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, GvHD en pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células madre de sangre periférica y crisis de anemia de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes.

Las reacciones adversas que se notifican con más frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómito y náuseas. En los ensayos clínicos, en pacientes con cáncer, el dolor músculo esquelético fue leve o moderado en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en la siguiente tabla describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección de las vías respiratorias altas Infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia <sup>e</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup> Disminución de la hemoglobina <sup>e</sup>	Leucocitosis <sup>a</sup>	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Crisis de anemia de células falciformes	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento Hipersensibilidad <sup>a</sup> Enfermedad de injerto contra el huésped <sup>b</sup>	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito <sup>e</sup> Aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en la sangre Seudogota <sup>a</sup> (Condrocálcinosis Pirofosfato) Alteración en el volumen de los fluidos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>a</sup>	Mareo Hipoestesia Parestesia			
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venoclusiva <sup>d</sup>	Síndrome de extravasación capilar <sup>a</sup> Aortitis	

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





# MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	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 ( $< 1/10.000$ )
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos <sup>a</sup> Dolor orofaríngeo <sup>a,e</sup> Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>a</sup> Insuficiencia respiratoria <sup>a</sup> Edema pulmonar <sup>a</sup> Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hipoxia		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>a,e</sup> Vómito <sup>a,e</sup> Náuseas <sup>a</sup>	Dolor oral Estreñimiento <sup>e</sup>			
Trastornos hepato biliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato transaminasa elevado Gamma-glutamil-transferasa elevado		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia <sup>a</sup>	Erupción <sup>a</sup> Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea <sup>a</sup> Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de artritis reumatoide	
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidades en la orina	

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga <sup>a</sup> Inflamación de la mucosa <sup>a</sup> Pirexia	Dolor torácico <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Malestar <sup>a</sup> Edema periférico <sup>e</sup>	Reacción en el sitio de la inyección		
Lesiones, intoxicación y complicaciones quirúrgicas		Reacciones a la transfusión <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Ver sección c (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)

<sup>b</sup> Se han notificado casos de *GvHD* y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)

<sup>c</sup> Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

<sup>d</sup> Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de *PBPC* en la experiencia poscomercialización

<sup>e</sup> Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes que recibieron Neupogen en comparación con el grupo placebo y asociados con secuelas de malignidad subyacente o quimioterapia citotóxica.

### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Hipersensibilidad

En los estudios clínicos se han observado reacciones tipo hipersensibilidad incluidas anafilaxis, erupciones, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión las cuales aparecen en el tratamiento inicial o posterior y en la experiencia posterior a la comercialización. En general, las notificaciones fueron más comunes después de la administración IV. En algunos casos los síntomas han reaparecido con la reexposición, indicando una relación casual. Neupogen se debe interrumpir de manera permanente en pacientes que presenten una reacción alérgica seria.

#### Eventos adversos pulmonares

En los estudios clínicos y en el esquema después de la comercialización se han observado efectos adversos pulmonares incluidos enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos con desenlace clínico de deficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), los cuales pueden ser mortales.

#### Esplenomegalia y Ruptura esplénica

Se han observado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica después de la administración de filgrastim.

Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Síndrome de extravasación capilar**

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

### **Vasculitis cutánea**

Se ha observado vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a quienes se les suministra Neupogen. Después de un largo periodo de uso, la vasculitis se ha notificado en el 2% de los pacientes con NCG.

### **Leucocitosis**

Se observó leucocitosis ( $WBC > 50 \times 10^9/L$ ) en el 41% de los donantes y en la trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) después de la administración de filgrastim y se observó leucoféresis en el 35% de los donantes.

### **Síndrome de Sweet**

Se han observado casos del síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) en pacientes tratados con Neupogen.

### **Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)**

Se ha notificado Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con Neupogen.

### **GvHD**

Ha habido informes de GvHD y muertes en pacientes a quienes se les suministra G-CSF después del trasplante alogénico de médula ósea.

### **d. Población pediátrica**

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

**No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### **e. Otras poblaciones especiales**

##### **Uso geriátrico**

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

##### **Pacientes pediátricos con NCG**

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave (NCG), recibiendo tratamiento crónico con Neupogen.

##### **Interacciones:**

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

##### **Vía de administración:**

**Intravenosa  
Subcutánea**

##### **Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse correctamente.

### **Quimioterapia citotóxica convencional**

#### **Posología**

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m<sup>2</sup>/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el conteo de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia citotóxica aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el conteo de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

#### **Método de administración**

Neupogen puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución de glucosa al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos. La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea

### Posología

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el conteo de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Conteo de Neutrófilos (CAN)	Ajuste de la Dosis de Neupogen
$> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el CAN permanece $> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a $< 1,0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, ajustar la dosis de Neupogen según los pasos arriba indicados.	

CAN = conteo absoluto de neutrófilos

### Método de administración

Neupogen puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

### Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucoféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucoféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucoféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucoféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de conteo de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucoféresis en el período comprendido en que el CAN aumenta desde  $< 0,5 \times 10^9/L$  a  $> 5,0 \times 10^9/L$ .

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucoféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucoféresis adicionales.

#### **Método de administración**

**Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:**  
Neupogen puede administrarse como infusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea.

Para las infusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

**Neupogen para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora:**  
Neupogen debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPCs en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de PBPC.

#### **Posología**

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos. La leucoféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4 x 10<sup>6</sup> células CD34+/kg de peso del receptor.

#### **Método de administración**

Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

**En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)**

#### **Posología**

**Neutropenia congénita:** la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

**Neutropenia idiopática o cíclica:** la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

**Ajuste de la dosis:** Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el conteo de neutrófilos se estabilice por encima de 1,5 x 10<sup>9</sup>/L. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mantener un conteo de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis  $\leq 24$  mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

#### Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

#### Posología

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos (CAN  $> 2,0 \times 10^9/L$ ). En los ensayos clínicos,  $> 90\%$  de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ( $< 10\%$ ) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/L$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener el CAN  $> 2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el CAN  $> 2,0 \times 10^9/L$ .

#### Método de administración

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Para la recuperación de la neutropenia o mantener un conteo normal de neutrófilos: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.**

#### **Ancianos**

**Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por lo tanto no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.**

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

**Los estudios con Neupogen en pacientes con insuficiencia severa renal o de la función hepática, demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no se requiere en estas circunstancias.**

#### **Uso pediátrico en la NCG y cáncer**

**65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años.**

**La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observaron diferencias en los perfiles de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG. Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.**

**Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que en adultos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 17.7.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 5, febrero 2022 y la información para prescribir versión 5, febrero 2022 allegados mediante radicado No. 20221056367.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.0 del producto Neupogen se considera que:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.6.7. BERIGLOBINA P 160 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 49643  
Radicado : 20201224740 / 20211291757 / 20221024526 / 20221061615  
Fecha : 13/04/2022  
Interesado : CSL BEHRING COLOMBIA S.A.S

Composición:  
Cada vial por 2 mL contiene 320 mg. de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.
- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A. Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente. Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h).

Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

#### Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

#### Tromboembolismo

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

#### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

**Interferencia en pruebas serológicas**

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo, la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

**Agentes Transmisibles**

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia “no conocida”.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<b>Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)</b>	<b>Reacción Adversa</b>	<b>Frecuencia (administración s.c.)</b>	<b>Frecuencia (administración i.m.)</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente ++	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema Nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente ++	Frecuente ++
	Sincope, mareo	Frecuente ++	No conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) II	No conocida	(----)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente ++	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente ++	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente ++	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección§	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona	Muy frecuente	No conocida
	de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección §		
	Urticaria en la zona de inyección†	(----)	No conocida
	Pirexia	Frecuente ++	Frecuente ++

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Escalofríos, malestar general	Frecuente ++	No conocida
--	----------------------------------	--------------	-------------

++ Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

§ En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

†Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

#### Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Interacciones:

#### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido, en ensayos clínicos controlados, la seguridad de BERIGLOBINA P para su utilización durante el embarazo. Por tanto, se aconseja extremar la precaución cuando BERIGLOBINA P deba administrarse a mujeres embarazadas o a madres en período de lactancia.

La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas, especialmente la aplicación de inmunoglobulina anti-D, indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, feto o el neonato.

Las inmunoglobulinas son excretadas en la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario: Adultos, niños y adolescentes (0-18 años)

Posología:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

Profilaxis de la hepatitis A.

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

- Profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):

Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación).

- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014765 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.6.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015. allegado mediante radicado No. 20201224740
- Información para prescribir H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015. allegado mediante radicado No. 20201224740

Acta No. 13 de 2022 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 en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.06 de 2021, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial por 2 mL contiene 320 mg. de Inmunoglobulina humana normal

**Forma farmacéutica:** Solución

**Indicaciones:**

**Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)**

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.
- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

**Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)**

**Profilaxis de la Hepatitis A**

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A. Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

**Tratamiento de mucositis radiogénica.**

**Contraindicaciones:**

Acta No. 13 de 2022 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. BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente. Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.**

**Precauciones y advertencias:**

**Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.**

**La velocidad de perfusión recomendada debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.**

**Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.**

**Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:**

- **Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h).**

**Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.**

**El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.**

**En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.**

**En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.**

**Hipersensibilidad**

**Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

### **Tromboembolismo**

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

### **Síndrome de meningitis aséptica (SMA)**

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.**

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Interferencia en pruebas serológicas**

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo, la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

### **Agentes Transmisibles**

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

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

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia “no conocida”.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente ++	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema Nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente ++	Frecuente ++
	Síncope, mareo	Frecuente ++	No conocida

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) II	No conocida	(----
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente ++	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente ++	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente ++	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección§	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona de inyección,	Muy frecuente	No conocida
	de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección §		
	Urticaria en la zona de inyección†	(----	No conocida
	Pirexia	Frecuente ++	Frecuente ++
	Escalofríos, malestar general	Frecuente ++	No conocida

**++ Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.**

**Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.**

**§ En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.**

**†Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.**

#### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

**Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.**

**Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.**

#### **Población pediátrica**

**Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.**

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

#### **Interacciones:**

#### **Vacunas con virus vivos atenuados**

**La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Población pediátrica**

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se ha establecido, en ensayos clínicos controlados, la seguridad de BERIGLOBINA P para su utilización durante el embarazo. Por tanto, se aconseja extremar la precaución cuando BERIGLOBINA P deba administrarse a mujeres embarazadas o a madres en período de lactancia.

La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas, especialmente la aplicación de inmunoglobulina anti-D, indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, feto o el neonato.

Las inmunoglobulinas son excretadas en la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y grupo etario: Adultos, niños y adolescentes (0-18 años)**

**Posología:**

**La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.**

**Terapia de reemplazo**

**El producto debe administrarse por vía subcutánea.**

**En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.**

**El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.**

**Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

**Profilaxis de la hepatitis A.**

**El producto se administra por vía intramuscular.**

**Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:**

- **Profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):**

**Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación).**

- **Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.**

**Población pediátrica:**

**La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 y la información para prescribir versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015. allegado mediante radicado No. 20201224740.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto Beriglobina P 160 mg/ml solución inyectable, se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.6.8. OCTANINE F® 1000 UI

Expediente : 20088034  
Radicado : 20211060555 / 20221052538  
Fecha : 04/04/2022  
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de Factor IX de coagulación humano  
Cada mL de la solución reconstituida contiene 100 UI de Factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



picação, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

#### Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

#### Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

#### Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

#### Agentes transmisibles

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los 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 el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

\*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ $\mu$ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





### Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

### Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

### Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

### Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

### Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

#### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
<b>Cirugía</b>		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 – 100 (pre- y/post- operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

#### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

#### Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

#### Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

#### Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Acta No. 13 de 2022 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. 2022000396 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.6.13, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211060555
- Información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060555

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.6.13., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de Factor IX de coagulación humano  
Cada mL de la solución reconstituida contiene 100 UI de Factor IX de coagulación humano**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes**
- **Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).**

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

### Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

### Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

### Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Complicaciones relacionadas con el catéter**

**Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.**

### **Agentes transmisibles**

**Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.**

**A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.**

**Las medidas tomadas se consideran efectivas para los 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 el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).**

**Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).**

**Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.**

**Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.**

### **Pacientes con dieta controlada de sodio**

**Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

#### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

\*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ $\mu$ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

#### **Población pediátrica**

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

#### **Interacciones:**

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

#### **Vía de administración: Intravenosa**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

#### **Pacientes no tratados previamente**

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

#### **Vigilancia del tratamiento**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

### Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

**Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8**

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
<b>Cirugía</b>		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 – 100 (pre- y/post- operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

### Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

### Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

### Método de administración

#### Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Acta No. 13 de 2022 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**

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 de enero 2020 y la información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060555.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto OCTANINE F® se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**3.6.9. OCTANINE F® 500 UI**

Expediente : 20098387  
Radicado : 20211060551  
Fecha : 30/03/2021  
Interesado : Octapharma AG

**Composición:**

**Cada vial contiene nominalmente 500 UI de Factor IX de coagulación humano  
Cada mL de la solución reconstituida contiene 100 UI de Factor IX de coagulación humano**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

#### Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los 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 el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### Pacientes con dieta controlada de sodio

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	
	<b>Raro</b>	<b>Muy raro</b>
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

**\*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ $\mu$ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

#### Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

#### Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

#### Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

#### Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

#### Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

#### Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

#### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
<b>Cirugía</b>		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 – 100 (pre- y/post- operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

#### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

#### Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

#### Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

#### Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Acta No. 13 de 2022 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. 2022000399 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.6.12, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211060551
- Información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060551

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.6.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de Factor IX de coagulación humano  
Cada mL de la solución reconstituida contiene 100 UI de Factor IX de coagulación humano

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).**

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Precauciones y advertencias:

### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

### Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

### Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

### Eventos cardiovasculares

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.**

#### **Complicaciones relacionadas con el catéter**

**Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.**

#### **Agentes transmisibles**

**Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.**

**A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.**

**Las medidas tomadas se consideran efectivas para los 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 el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).**

**Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).**

**Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.**

**Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.**

#### **Pacientes con dieta controlada de sodio**

**Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

#### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

\*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ $\mu$ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.**

**Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.**

#### **Población pediátrica**

**Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.**

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

**Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.**

#### **Interacciones:**

**No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.**

#### **Vía de administración: Intravenosa**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

**El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.**

#### **Pacientes no tratados previamente**

**Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

## Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

## Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

**Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8**

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
<b>Cirugía</b>		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 - 100 (pre- y/post- operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

### Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

### Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

### Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Acta No. 13 de 2022 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**

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 de enero 2020 y la información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060551.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto OCTANINE F® se considera que:**

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**3.6.10. XOLAIR® 150 MG**

Expediente : 19953339  
Radicado : 20211030139 / 20221054684  
Fecha : 06/04/2022  
Interesado : Novartis Pharma A.G.

**Composición:**

**Cada mL contiene 150 mg de Omalizumab**

**Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

**- Asma alérgica**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

- Pólipos nasales

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticoesteroides intranasales.

- Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra el omalizumab. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgiás, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

- Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

- Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

- Recomendación al usuario

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Reacciones adversas:

- Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

\*: En niños de 6 a <12 años.

\*\* : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

- Pólipos nasales

#### Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

- Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia  $\geq 2$  puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

- Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello 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, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg- Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

- Descripción de las reacciones adversas de interés especial

-- Anafilaxia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

-- Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio.

Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

-- Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

- Descripción de eventos adversos seleccionados

En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

-- Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

#### -- Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

#### Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración de omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UEC y el omalizumab.

#### - Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair. Se dispone de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



escasos datos sobre el uso combinado de Xolair y una inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

- Urticaria espontánea crónica (UEC)

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (H1 o H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los antihistamínicos H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

#### Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

**Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas**

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

\*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

**Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)											
	≤20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200*	
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3											225
>100-200												375
>200-300										375	525	
>300-400									450	525		
>400-500							375	375	525	600		
>500-600						375	450	450	600			
>600-700		225			375	450	450	525				
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600				
>800-900	225	225	300	375	450	525	600					
>900-1000	225	300	375	450	525	600						
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis					
>1100-1200	300	300	450	525	600							
>1200-1300	300	375	450	525								
>1300-1500	300	375	525	600								

\*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

### Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

- Poblaciones especiales-

### Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes. En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años. En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### - Modo de administración

#### Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

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. 2022000391 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.12, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión NPI N/A 11 de dic de 2019 allegado mediante radicado No. 20211030139
- Información para prescribir versión NPI N/A 11 de dic de 2019 allegado mediante radicado No. 20211030139

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Composición:**

**Cada mL contiene 150 mg de Omalizumab**

**Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

**- Asma alérgica**

**Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.**

**- Pólipos nasales**

**Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticoesteroides intranasales.**

**- Urticaria espontánea crónica**

**Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**- Reacciones alérgicas**

**Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra el omalizumab. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

#### **- Parasitosis**

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

#### **- Generales**

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.**

**Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.**

**En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.**

**- Recomendación al usuario**

**Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.**

**Reacciones adversas:**

**- Asma alérgica**

**Resumen del perfil toxicológico**

**Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.**

**Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos**

**La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).**

**Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica**

Acta No. 13 de 2022 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

\*: En niños de 6 a <12 años.

\*\* : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

#### - Pólipos nasales

#### Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos**  
La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales**

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

**- Urticaria espontánea crónica**

**Resumen del perfil toxicológico**

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)**

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia  $\geq 2$  puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas**

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

**Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:**





**Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).**

**Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).**

**Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.**

**- Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)**

**Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello 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, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:**

**Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg- Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.**

**- Descripción de las reacciones adversas de interés especial**

**-- Anafilaxia**

**En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.**

**-- Trombocitopenia**

**En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio.**

**Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.**

**-- Parasitosis**

**En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.**

**- Descripción de eventos adversos seleccionados**

**En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.**

**-- Cánceres**

**En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

#### -- Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

#### Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración de omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UEC y el omalizumab.

**- Asma alérgica**

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso combinado de Xolair y una inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

**- Urticaria espontánea crónica (UEC)**

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (H1 o H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los antihistamínicos H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales**

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

**Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

**Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

### Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

**Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas**

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

\*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas**

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20- 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200*
≤30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
>100-200	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

\*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

### Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

### - Poblaciones especiales-

#### Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

#### **Pacientes pediátricos**

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes. En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años. En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### **- Modo de administración**

##### **Polvo y disolvente para solución inyectable**

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión NPI N/A 11 de dic de 2019 y la información para prescribir versión NPI N/A 11 de dic de 2019 allegado mediante radicado No. 20211030139.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 16 del producto XOLAIR® 150 MG se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**3.6.11. OBIZUR®**

Expediente : 20078765  
Radicado : 20211028851 / 20221057630  
Fecha : 08/04/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 500 U de Susoctocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

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.

- Hipersensibilidad: Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

- Inhibidores: Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda. También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa. Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico. Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR.

- Complicaciones cardiovasculares: En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Contenido de sodio: OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad: Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

- Tabla de reacciones adversas: La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos. Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: 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).

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interacciones:

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.

- Monitorización del tratamiento: El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

- Posología: La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa.

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

Dosis inicial (U/kg) ÷ concentración del medicamento (U/vial) x peso corporal (kg) = número de viales

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media. La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

- Fase inicial

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

- Fase de cese del sangrado: Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

- Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida.

No se dispone de datos.

- Forma de administración:

Vía intravenosa.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Condición de venta:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. 2021017557 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto SmPC versión 10 allegado del 16 de noviembre del 2020 mediante radicado No. 20221057630
- Información para Prescribir SmPC versión 10 del 16 de noviembre del 2020 allegado mediante radicado No. 20221057630

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada mL contiene 500 U de Susoctocog alfa**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.**

**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.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Hipersensibilidad:** Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

- **Inhibidores:** Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda. También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa.

Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico. Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR.

- **Complicaciones cardiovasculares:** En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- **Contenido de sodio:** OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

#### Reacciones adversas:

- **Resumen del perfil de seguridad:** Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésticas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

- **Tabla de reacciones adversas:** La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos. Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: 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).

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

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

**Interacciones:**

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.

- **Monitorización del tratamiento:** El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

- **Posología:** La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa.

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis inicial (U/kg)} \div \text{concentración del medicamento (U/vial)} \times \text{peso corporal (kg)} = \text{número de viales}$$

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media.

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

**- Fase inicial**

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

**- Fase de cese del sangrado:** Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.



- **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida.

No se dispone de datos.

- **Forma de administración:**

Vía intravenosa.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

**Condición de venta:**

Venta con fórmula médica.  
Uso institucional.

**Norma farmacológica:** 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto SmPC versión 10 del 16 de noviembre del 2020 y la información para prescribir SmPC versión 10 del 16 de noviembre del 2020 allegados mediante radicado No. 20221057630.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1 del producto OBIZUR se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.6.12. KOVALTRY® 1000 UI**

Expediente : 20109291  
Radicado : 20221057317  
Fecha : 08/04/2022  
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII recombinante (rFVIII).

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en hemofilia A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes. Kovaltry no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Hipersensibilidad a proteínas de ratón o hámster. Con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náusea durante la infusión podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir tratamiento sintomático y tratamiento para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato.

En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. En casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

#### Infecciones relacionadas con el catéter

Pueden presentarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous access devices, CVAD). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

#### Trastorno cardiovascular

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a lo infrecuente de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Un total de 236 (193 PTP, 43 PUP/MTP) pacientes constituyeron la población de seguridad combinada en los tres estudios de fase III, en pacientes previamente tratados (PTP), pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP); estudios LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids.

La mediana del tiempo que la población de seguridad combinada permaneció en el estudio fue de 558 días (intervalo de 14 a 2436 días), con una mediana de 183 días de exposición (DE) (intervalo de 1 a 1230 DE). La mayoría de los pacientes (n= 201 de 236; 85.2%) acumularon  $\geq$  100 DE.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El número total de días de exposición para todos los tratamientos (profilaxis, tratamiento a demanda, manejo perioperatorio, estudios farmacocinéticos (FC) e Inducción de Tolerancia Inmune (ITI) fue de 65029 DE, de los cuales 59585 DE fueron para tratamiento profiláctico.

Los pacientes que recibieron Kovaltry para el manejo perioperatorio (n=5) con un periodo de tratamiento de 2 a 3 semanas de duración y los que recibieron dosis únicas de Kovaltry para estudios de FC (n=6) fueron excluidos del análisis de seguridad combinado.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en la población combinada fueron pirexia (9.3%), cefalea (8.5 %) y erupción cutánea (5.5 %). La reacción adversa más frecuentemente informada en PUP/MTP fue la inhibición del FVIII.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación observa la clasificación por órganos y sistemas (System organ classification, SOC y el nivel de término preferente) del Diccionario médico para las actividades reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$  pacientes); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  pacientes), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$  pacientes), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$  pacientes), muy raras ( $< 1/10,000$  pacientes).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas





Estándar del MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias (para todos los grupos etarios)		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, molestia abdominal, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Pirexia, Reacciones en el sitio de la inyección *	Molestia torácica
Trastornos del sistema inmunológico	Inhibidor del FVIII PUP/MTP <sup>a</sup>		Hipersensibilidad Inhibidor del FVIII PTP <sup>b</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea**, urticaria	Dermatitis alérgica
Trastornos vasculares			Rubefacción

\*incluye extravasación y hematoma en el sitio de la inyección, y dolor, prurito e inflamación en el sitio de la infusión

\*\* incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción vesicular

<sup>a</sup> Inhibidor del FVIII en PUP/MTP consiste en términos preferidos del anticuerpo anti-factor VIII positivo (N=22) y Factor VIII (N=1); análisis de inhibidores basado en 42/43 pacientes PUP/MTP en LEOPOLD Kids Parte B, un paciente no fue evaluado para el análisis de inhibidores y por lo tanto fue excluido (véase 4.8.3 [Descripción de reacciones adversas específicas- Inmunogenicidad](#)).

<sup>b</sup> Inhibidor del FVIII en PTP basado en N=193 pacientes de los estudios de fase III combinados en pacientes tratados previamente (PTP); LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids Parte A

## Descripción de reacciones adversas específicas

### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP) y en PUP/MTP.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII  $\geq 50$  DE, se produjo un caso de inhibidor transitorio de título bajo (título máximo: 1.0 UB/mL) simultáneo a una infección aguda y resultado positivo para anticuerpos anticardiolipina IgG en un PTP de 13 años de edad después de 549 DE. La recuperación del Factor VIII fue normal (2.7 UI/dL por UI/kg).

En el ensayo clínico que inscribió pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP) (definidos como aquellos que han tenido hasta  $\leq 3$  DE a un producto de factor VIII en el momento de la inscripción), se detectaron inhibidores de factor VIII en 23 de 42 pacientes con una mediana (intervalo) de 9 (4 - 42) DE en el momento de la primera prueba positiva de inhibidores. De estos, 6 pacientes tenían inhibidores de título bajo ( $\leq 5.0$  UB) y 17 pacientes tenían inhibidores de título alto ( $> 5.0$  UB). En los pacientes que desarrollaron inhibidores de título alto, se detectaron mutaciones de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores en 12 de 14 pacientes cuyos datos de mutación del FVIII estaban disponibles.

Interacciones:

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Posología

La posología y duración del tratamiento de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad de la hemorragia, título de inhibidores y concentración de factor VIII que se desea).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kovaltry de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar la hemorragia después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante pruebas de laboratorio apropiadas. Cuando está presente un

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inhibidor, la dosis requerida de Kovaltry es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

#### Tratamiento a demanda

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) × incremento deseado del factor VIII (% o UI/dL) × reciprocidad de la recuperación observada.

<Use el cálculo anterior. Además, puede usar el enunciado general de la tabla a continuación para ver instrucciones adicionales sobre cómo calcular las dosis según la gravedad de la hemorragia.>

La dosis única usual es de 10 a 30 UI/kg de peso corporal. Se recomiendan dosis más altas para hemorragias graves o potencialmente mortales.

<Use la recomendación posológica general o la siguiente>

En el caso de los pacientes con una recuperación inferior a 2 (que puede ocurrir, p. ej., en niños pequeños), pueden ser necesarias dosis más altas.

#### Tratamiento profiláctico para pacientes adolescentes y adultos

Para la profilaxis a largo plazo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal dos o tres veces por semana. En algunos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad, pueden utilizarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0-12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales. En el caso de los pacientes pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Condición de venta: uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS V5.0 septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221057317. 33452 –33478
- Información para prescribir CCDS V5.0 septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221057317.

Acta No. 13 de 2022 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 considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

**3.6.13. EMOCLLOT 500 U.I**

Expediente : 64094  
Radicado : 20221064284  
Fecha : 20/04/2022  
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: cada vial contiene 500 IU Factor antihemofílico humano (FACTOR VIII)

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico. En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque es poco

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



común. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

#### Eventos cardiovasculares

Si tiene factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Niños

No están disponibles datos específicos para población pediátrica

#### Reacciones adversas:

##### Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables, aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

#### Interacciones:

##### Otros medicamentos y Emoclot

Informe a su médico (o Farmacéutico) si usted recientemente ha tomado otra medicina, incluyendo los medicamentos obtenidos sin fórmula médica. No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Dosis

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de Factor VIII.

La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma)

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de Factor VIII en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl) x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

### Profilaxis

Para profilaxis por largo tiempo contra hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

#### Utilización en niños

La seguridad y eficacia de Emoclot en niños menores de 12 años aún no se ha establecido. Para adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es de acuerdo al peso corporal.

125 niños menores de 6 años sin inhibidores, sin exposición previa o con una exposición mínima al FVIII, han sido tratados con FVIII derivado del plasma en el marco de un estudio controlado y aleatorio (SIPPET), cuyo objetivo es evaluar la incidencia de inhibidores entre los pacientes tratados con factor VIII derivado del plasma o recombinante. 61 pacientes de los 125 mencionados han sido tratados con EMOCLOT según un régimen de profilaxis o a petición. En concreto, 34 pacientes de 61 recibieron un tratamiento a demanda, 5 profilaxis estándar (3 infusiones/semana), 15 profilaxis modificada (2 infusiones/semana) y 7 combinaciones diferentes de regímenes de tratamiento.

Un análisis post hoc, destinado a evaluar la tasa de sangrado anualizada (ABR) sólo en pacientes tratados con EMOCLOT, registró una ABR de 4.2 (342 episodios) en pacientes que seguían un régimen a demanda, 7.5 (25 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis estándar (para un total de 25 episodios de sangrado registrados en este grupo, 24 ocurrieron en 1 paciente; excluyendo a este paciente del análisis, la TBA disminuyó a 0.24), 5.8 (92 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis modificada y 5.9 (60 episodios) en pacientes tratados con diferentes combinaciones de regímenes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221064284

**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 incluir en advertencias el siguiente texto:

#### Seguridad viral

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se administran medicamentos derivados de plasma o sangre humanos, hay que llevar a cabo ciertas medidas para evitar que las infecciones pasen a los pacientes. Tales medidas incluyen:

- Una cuidadosa selección de los donantes, para excluir a aquellos que están en riesgo de ser portadores de enfermedades infecciosas,
- Análisis de marcadores específicos de virus / infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma,
- Inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos cuyo sistema inmunitario está deprimido o que tienen algún tipo de anemia (p.ej. enfermedad de células en hoz o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente/repetidamente productos con factor VIII derivado de plasma humano.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### **3.6.14. VPRIV ®**

Expediente : 20025866  
Radicado : 20211108137 / 20211115093 / 20221064411  
Fecha : 20/04/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S  
Composición:

Después de la reconstitución, un mL de la solución contiene 100 U de Velaglucerasa alfa.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





**Indicaciones:**

VPRIV (Velaglucerasa alfa inyectable) es una enzima hidrolítica lisosómica específica para glucocerobrosido, indicada para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de gaucher tipo 1.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad**

Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidos síntomas concordantes con anafilaxia, en pacientes de estudios clínicos y en la experiencia posterior al mercadeo. Igual que sucede con cualquier producto medicinal de origen proteínico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad son posibles. En consecuencia, cuando se administra la velaglucerasa alfa debe contarse con la inmediata disponibilidad de soporte médico adecuado. Si sobreviene una reacción grave deberán observarse los estándares médicos actuales para los tratamientos de emergencia.

El tratamiento deberá abordarse con precaución en los pacientes que hayan experimentado síntomas de hipersensibilidad con otras terapias de reemplazo enzimático.

**Reacciones relacionadas con la infusión**

Las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión fue leve. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. En pacientes nunca antes tratados, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión tuvo lugar durante los primeros 6 meses de tratamiento. En la experiencia posterior al mercadeo se ha informado de otras reacciones relacionadas con la infusión como molestias torácicas, disnea o prurito o visión borrosa.

El manejo de las reacciones relacionadas con la infusión debe basarse en la gravedad de la reacción, e incluir la disminución de la velocidad de infusión, el tratamiento con productos medicinales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o la detención y reanudación del tratamiento con un aumento del tiempo de infusión.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir las reacciones posteriores en aquellos casos en los cuales se requirió tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos los pacientes no fueron premedicados de forma habitual antes de la infusión de velaglucerasa alfa.

#### Inmunogenicidad

Los anticuerpos pueden desempeñar un papel en las reacciones relacionadas con la infusión observadas con el uso de la velaglucerasa alfa. Para evaluar más a fondo la relación, en casos de reacciones graves relacionadas con la infusión y en casos de falta o pérdida del efecto se deberá someter a los pacientes a pruebas de detección de anticuerpos, cuyos resultados deberán comunicarse a la compañía.

En los estudios clínicos, uno de los 94 pacientes (1%) desarrolló anticuerpos tipo IgG contra la velaglucerasa alfa. En este único evento, en un ensayo in vitro se determinó que los anticuerpos eran neutralizantes. Para este paciente no se informó de ninguna reacción relacionada con la infusión. Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos tipo IgE contra la velaglucerasa alfa.

#### Sodio

Este medicamento contiene 12,15 mg de sodio por vial. Este hecho deberá ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con cantidades controladas de sodio.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres con capacidad reproductiva

Las pacientes aquejadas por la enfermedad de Gaucher que quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de exacerbación de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es preciso evaluar los riesgos y beneficios para cada embarazo. Se requiere un monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización de la terapia.

##### Embarazo

No hay datos o son muy limitados con respecto al uso de la velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Debería tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

##### Lactancia

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay datos provenientes de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la velaglucerasa alfa se excreta por la leche materna. Dado que muchas sustancias activas se excretan por la leche materna, se deberá tener precaución cuando el medicamento se prescribe a mujeres que amamantan.

#### Fertilidad

Los estudios en animales no muestran evidencias de deterioro de la fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es nula o insignificante.

#### Reacciones adversas:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los cuales se les administró velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro pacientes nunca antes habían recibido TRE, y 40 se cambiaron de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad en el momento del primer tratamiento con VPRIV, y eran 46 hombres y 48 mujeres.

Las reacciones adversas más graves informadas en los pacientes de los estudios clínicos fueron las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. La única reacción adversa que ocasionó la interrupción del tratamiento fue una reacción relacionada con la infusión.

Las reacciones adversas informadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 aparecen en la Tabla 1. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia, de acuerdo con las convenciones del MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuente (mayor o igual que  $1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones medicamentosas adversas derivadas de los informes posteriores al mercadeo diferentes de los ensayos clínicos intervencionistas aparecen en cursiva.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos		
Trastornos oculares			visión borrosa
Trastornos cardiacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		disnea	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor	vómitos
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal / dolor abdominal alto	náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria, prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda		
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	reacción relacionada con la infusión, astenia/fatiga, anorexia/aumento de la temperatura corporal	molestias torácicas	
Investigaciones		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes	

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Vómitos

En algunos casos los vómitos pueden ser graves (notificados durante la experiencia poscomercialización).

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV en los estudios clínicos en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en los pacientes adultos.

#### Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos en los que participaron pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar cualquier sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su licencia. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud únicamente para aquellos pacientes que hayan recibido como mínimo tres infusiones y las hayan tolerado bien.

#### Posología

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas. Pueden hacerse ajustes a la dosis de forma individual, con base en el logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluado dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg. Los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiarse a VPRIV, a las mismas dosis y frecuencia.

#### Poblaciones especiales Insuficiencia renal o hepática

Con base en el conocimiento actual de la farmacocinética y la farmacodinamia de la velaglucerasa alfa, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes que tienen deterioro de la función renal o hepática.

#### Ancianos (≥65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo intervalo de dosificación (15 a 60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Niños

Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se les administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del intervalo de edad pediátrica y de adolescencia (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia en niños y adultos fueron similares.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 6 con fecha de revisión de julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211108137
- Información para Prescribir versión 6 con fecha de revisión de julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211108137
- Declaración sucinta versión 3 con fecha de revisión de julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211108137

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2021, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Después de la reconstitución, un mL de la solución contiene 100 U de Velaglucerasa alfa.**

**Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión.**

**Indicaciones:**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**VPRIV (Velaglucerasa alfa inyectable) es una enzima hidrolítica lisosómica específica para glucocerobróside, indicada para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de gaucher tipo 1.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad**

**Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidos síntomas concordantes con anafilaxia, en pacientes de estudios clínicos y en la experiencia posterior al mercadeo. Igual que sucede con cualquier producto medicinal de origen proteínico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad son posibles. En consecuencia, cuando se administra la velaglucerasa alfa debe contarse con la inmediata disponibilidad de soporte médico adecuado. Si sobreviene una reacción grave deberán observarse los estándares médicos actuales para los tratamientos de emergencia.**

**El tratamiento deberá abordarse con precaución en los pacientes que hayan experimentado síntomas de hipersensibilidad con otras terapias de reemplazo enzimático.**

**Reacciones relacionadas con la infusión**

**Las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión fue leve. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. En pacientes nunca antes tratados, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión tuvo lugar durante los primeros 6 meses de tratamiento. En la experiencia posterior al mercadeo se ha informado de otras reacciones relacionadas con la infusión como molestias torácicas, disnea o prurito o visión borrosa.**

**El manejo de las reacciones relacionadas con la infusión debe basarse en la gravedad de la reacción, e incluir la disminución de la velocidad de infusión, el tratamiento con productos medicinales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o la detención y reanudación del tratamiento con un aumento del tiempo de infusión.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir las reacciones posteriores en aquellos casos en los cuales se requirió tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos los pacientes no fueron premedicados de forma habitual antes de la infusión de velaglucerasa alfa.**

### **Inmunogenicidad**

**Los anticuerpos pueden desempeñar un papel en las reacciones relacionadas con la infusión observadas con el uso de la velaglucerasa alfa. Para evaluar más a fondo la relación, en casos de reacciones graves relacionadas con la infusión y en casos de falta o pérdida del efecto se deberá someter a los pacientes a pruebas de detección de anticuerpos, cuyos resultados deberán comunicarse a la compañía.**

**En los estudios clínicos, uno de los 94 pacientes (1%) desarrolló anticuerpos tipo IgG contra la velaglucerasa alfa. En este único evento, en un ensayo in vitro se determinó que los anticuerpos eran neutralizantes. Para este paciente no se informó de ninguna reacción relacionada con la infusión. Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos tipo IgE contra la velaglucerasa alfa.**

### **Sodio**

**Este medicamento contiene 12,15 mg de sodio por vial. Este hecho deberá ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con cantidades controladas de sodio.**

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Mujeres con capacidad reproductiva**

**Las pacientes aquejadas por la enfermedad de Gaucher que quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de exacerbación de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es preciso evaluar los riesgos y beneficios para cada embarazo. Se requiere un monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización de la terapia.**

#### **Embarazo**

**No hay datos o son muy limitados con respecto al uso de la velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas.**

**Los estudios en animales no sugieren efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Debería tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





## Lactancia

No hay datos provenientes de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la velaglucerasa alfa se excreta por la leche materna. Dado que muchas sustancias activas se excretan por la leche materna, se deberá tener precaución cuando el medicamento se prescribe a mujeres que amamantan.

## Fertilidad

Los estudios en animales no muestran evidencias de deterioro de la fertilidad.

## Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es nula o insignificante.

## Reacciones adversas:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los cuales se les administró velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro pacientes nunca antes habían recibido TRE, y 40 se cambiaron de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad en el momento del primer tratamiento con VPRIV, y eran 46 hombres y 48 mujeres.

Las reacciones adversas más graves informadas en los pacientes de los estudios clínicos fueron las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. La única reacción adversa que ocasionó la interrupción del tratamiento fue una reacción relacionada con la infusión. Las reacciones adversas informadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 aparecen en la Tabla 1. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia, de acuerdo con las convenciones del MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuente (mayor o igual que  $1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones medicamentosas adversas derivadas de los informes posteriores al mercadeo diferentes de los ensayos clínicos intervencionistas aparecen en cursiva.

## Tabla 1: Reacciones adversas informadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos		
Trastornos oculares			visión borrosa
Trastornos cardiacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		disnea	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor	vómitos
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal / dolor abdominal alto	náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria, prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda		
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	reacción relacionada con la infusión, astenia/fatiga, anorexia/aumento de la temperatura corporal	molestias torácicas	
Investigaciones		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes	

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Vómitos

En algunos casos los vómitos pueden ser graves (notificados durante la experiencia poscomercialización).

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV en los estudios clínicos en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en los pacientes adultos.

### Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos en los que participaron pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.**

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

**Es importante notificar cualquier sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su licencia. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.**

#### **Interacciones:**

**No se han realizado estudios de interacción.**

**Vía de administración: Intravenosa**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

**El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud únicamente para aquellos pacientes que hayan recibido como mínimo tres infusiones y las hayan tolerado bien.**

#### **Posología**

**La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas. Pueden hacerse ajustes a la dosis de forma individual, con base en el logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluado dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg. Los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiarse a VPRIV, a las mismas dosis y frecuencia.**

**Poblaciones especiales Insuficiencia renal o hepática**

**Con base en el conocimiento actual de la farmacocinética y la farmacodinamia de la velaglucerasa alfa, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes que tienen deterioro de la función renal o hepática.**

#### **Ancianos (≥65 años de edad)**

**Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo intervalo de dosificación (15 a 60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Niños

Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se les administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del intervalo de edad pediátrica y de adolescencia (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia en niños y adultos fueron similares.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica  
Uso institucional

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N70

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 6 con fecha de revisión de julio de 2020, la información para prescribir versión 6 con fecha de revisión de julio de 2020 y la declaración sucinta versión 3 con fecha de revisión de julio de 2020 allegados mediante radicado No. 20211108137.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 10.3 del producto VPRIV se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1 DERECHO DE PETICIÓN: ACLARACIÓN SOBRE LO CONCEPTUADO EN EL ACTA No. 14 DE 2021, SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Expediente: 20202931 / 20202924

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Radicado:** 20211097671 / 20211097641 / 20221503879  
**Fecha:** 11/04/2022  
**Interesado:** Natalia Giraldo Carreño

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el siguiente punto del concepto de acta 14 numeral 3.1.1.3.

*“...La Sala considera que en las indicaciones se informa sobre las características de los pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento y que no es adecuado hacer referencia a potenciales efectos benéficos del tratamiento en las indicaciones, por cuanto, si no se presenta la magnitud de los mismos junto con la magnitud del riesgo de efectos adversos, es información desbalanceada que puede inducir a un uso inadecuado del medicamento. La información respecto a beneficios y riesgos con sus magnitudes puede ir en el apartado de estudios clínicos...”*

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que:

**En la relación con la solicitud de aclarar el texto “...La Sala considera que en las indicaciones se informa sobre las características de los pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento y que no es adecuado hacer referencia a potenciales efectos benéficos del tratamiento en las indicaciones, por cuanto, si no se presenta la magnitud de los mismos junto con la magnitud del riesgo de efectos adversos, es información desbalanceada que puede inducir a un uso inadecuado del medicamento. La información respecto a beneficios y riesgos con sus magnitudes puede ir en el apartado de estudios clínicos...”, la Sala informa al interesado que está en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones “Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”.**

**Tal como la Sala lo ha expresado en varios conceptos, entre otros Acta 16 de 2021 SEM numeral 3.1.9.2., “...La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.**

**La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

### 3.7.2. CONSULTA DECRETO 2085 DE 2002

Expediente: NA  
Radicado: 20221509413  
Fecha: 02/05/2022  
interesado: LUIS ALBERTO JOSÉ GABRIEL ACUÑA GONZALEZ - MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se estudie el Traslado derecho de petición – Solicitud de aclaración sobre la aplicación del Decreto 2085 de 2002 y los recientes actos administrativos que niegan la protección contenida en dicho Decreto, específicamente relacionado con el criterio de similitud.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto emitido en el Acta 04 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.7.1 (radicado saliente 2022010629) sobre los criterios que sigue para aplicar lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.

### 3.7.3. CONDICION DE VENTA LIBRE

Radicado : 20221503582  
Fecha : 04/04/2022  
Interesado : Rubby Aristizábal /Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado realiza la siguiente consulta:

1. ¿Si un medicamento nuevo que lleva más de cinco (5) años siendo comercializado en un país de referencia y cumple con los demás criterios dispuestos en el Artículo 1° de la Resolución 0886 de 2004 ¿El medicamento puede ser registrado en Colombia en la condición de venta?
2. ¿Existe una norma que especifique en cuáles países o territorios debe haber sido comercializado por un periodo de mínimo cinco (5) años el medicamento para que este pueda ser considerado de venta libre? En caso de que su respuesta sea afirmativa, solicito me indique artículo y número de decreto o resolución.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3. ¿Si un medicamento nuevo lleva más de cinco (5) años siendo comercializado en un país diferente a Colombia y cumple con los demás criterios dispuestos en el Artículo 1° de la Resolución 0886 de 2004? ¿El medicamento puede ser registrado con la condición de venta libre?

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que con base en la resolución 886 de 2004 artículo 1 parágrafo único “Para efectos de la clasificación de medicamentos de venta libre no se tendrán en cuenta países de referencia”. La Sala interpreta que los 5 años son de comercialización en Colombia.

- ¿Si un medicamento nuevo que lleva más de cinco (5) años siendo comercializado en un país de referencia y cumple con los demás criterios dispuestos en el Artículo 1° de la Resolución 0886 de 2004 ¿El medicamento puede ser registrado en Colombia en la condición de venta?

**Respuesta:** La Sala aclara que con base en la resolución 886 de 2004 artículo 1 parágrafo único “Para efectos de la clasificación de medicamentos de venta libre no se tendrán en cuenta países de referencia”, por tanto, los 5 años de comercialización deben ser en Colombia.

- ¿Existe una norma que especifique en cuáles países o territorios debe haber sido comercializado por un periodo de mínimo cinco (5) años el medicamento para que este pueda ser considerado de venta libre? En caso de que su respuesta sea afirmativa, solicito me indique artículo y número de decreto o resolución.

**Respuesta:** La Sala aclara que con base en la resolución 886 de 2004 artículo 1 parágrafo único “Para efectos de la clasificación de medicamentos de venta libre no se tendrán en cuenta países de referencia”. por tanto, la pregunta no tiene lugar.

- ¿Si un medicamento nuevo lleva más de cinco (5) años siendo comercializado en un país diferente a Colombia y cumple con los demás criterios dispuestos en el Artículo 1° de la Resolución 0886 de 2004? ¿El medicamento puede ser registrado con la condición de venta libre?

**Respuesta:** Ver respuesta 1 y 2.

### 3.8. ACLARACIONES

#### 3.8.1. DIPHERELINE® 3.75 MG

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Expediente: 19931457  
Radicado: 20211056285 / 20211099245 / 20211250744  
Fecha: 24/03/2021 / 21/05/2021 / 25/11/2021  
Interesado: Laboratorios Synthesis S.A.S

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto en Acta 12 de 2021 numeral 3.4.1.1, en relación a la modificación realizada en el ítem de indicaciones y posología, los cuales no refieren la información completa respecto a la presentada por el interesado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta 12 de 2021 numeral 3.4.1.1, y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto, Versión 2 allegado en respuesta auto No. 20211250744 del 25/11/2021**
- **Información Para Prescribir, Versión 2 allegado en respuesta auto No. 20211250744 del 25/11/2021**

#### **Nuevas indicaciones**

##### **•Cáncer de Próstata**

- **Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado en combinación con radioterapia**

- **Tratamiento del cáncer de Próstata localmente avanzado o metastásico.**

Un efecto favorable del tratamiento es aún más pronunciado y más frecuente si el paciente no ha recibido ningún otro tratamiento hormonal previo.

• **Pubertad precoz (antes de 8 años en niñas y 10 años en niños)**

• **Endometriosis Genital y extragenital (Etapa I a IV)**

El tratamiento no debe ser administrado por más de 6 meses (Vea sección 4.8) No se recomienda someter a un segundo tratamiento de triptorelina o de otro análogo de GnRH,

• **Tratamiento de los fibromiomas uterinos previos a la cirugía**

- **Asociados con anemia (hemoglobina igual que o menor a 8g/dL)**

- **Cuando se requiere de una reducción en el tamaño del fibromioma para facilitar o modificar la técnica quirúrgica: cirugía endoscópica, cirugía transvaginal.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La duración del tratamiento se reduce a 3 meses.

**•Cáncer de mama**

Como coadyuvante en el tratamiento en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, cáncer de mama de etapa temprana, con respuesta endocrina en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se confirma como pre menopáusicas después de haber terminado la quimioterapia.

**Nueva dosificación**

**Posología**

**•Cáncer de Próstata**

Es posible dos regímenes:

Una inyección subcutánea diaria de DIPHERELINE 0.1mg de liberación inmediata por 7 días y luego una inyección de DIPHERELINE 3,75 mg en el día 8 repetido cada 4 semanas o desde el principio, una inyección de 3,75mg cada 4 semanas.

**Duración del tratamiento**

En 'cáncer de Próstata localizado de alto riesgo o localizado avanzado dependiente de hormonas como concomitante a y después de la terapia de radiación' los datos clínicos han mostrado que la radioterapia seguida por una terapia de deprivación de andrógenos es preferible a una radioterapia, seguida de una terapia de deprivación de andrógenos de corto plazo.

La duración del tratamiento de la deprivación androgénica recomendado por las guías clínicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localizado avanzado recibiendo radioterapia es de 2-3 años.

Para los pacientes con cáncer de Próstata metastásico, resistente a la castración, quirúrgicamente, sin castración quirúrgica, tratados con un agonista GnRH como triptorelina y elegible para un tratamiento con acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos o enzalutamida, un inhibidor de la vía de señales de los receptores de andrógenos se debe continuar con el tratamiento con GnRH.

**•Pubertad precoz:**

El tratamiento de los niños con triptorelina, se debe realizar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediátrico o de un pediatra o de un endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

Los niños bajo 20 Kg de peso corporal: Media (1/2) dosis por ruta intramuscular,

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**cada 4 semanas (28 días), es decir, administre la mitad del volumen de la suspensión reconstituida.**

**Los niños entre 20 Kg y 30 Kg. de peso corporal: Dos tercios (2/3) dosis por ruta intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administre dos tercios del volumen de la suspensión reconstituida.**

**Los niños sobre 30 Kg de peso corporal: una dosis por ruta intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administre todo el volumen de la suspensión reconstituida.**

**•Endometriosis:**

**Una inyección intramuscular de DIPHERELINE 3,75 mg repetida cada 4 semanas. El tratamiento debe ser iniciado en los primeros cinco días del ciclo menstrual.**

**Duración tratamiento: esto depende de la severidad inicial de la endometriosis y los cambios observados en las características clínicas (Funcionales y anatómicas) durante el tratamiento. En principio, la endometriosis debe ser tratada por al menos 4 meses y por no más de 6 meses. No se recomienda someter a un segundo tratamiento de triptorelina o de otro análogo de GnRH.**

**•Tratamiento de los fibromiomas uterinos previos a la cirugía:**

**Una inyección intramuscular de DIPHERELINE 3,75 mg repetida cada 4 semanas. El tratamiento debe ser iniciado en los primeros cinco días del ciclo menstrual.**

**La duración del tratamiento no puede exceder los 3 meses.**

**NB: La forma farmacéutica de liberación prolongada debe ser inyectada en cumplimiento estricto de las instrucciones entregadas en el inserto de paquete. Cualquier inyección incompleta que resulte en una pérdida de volumen mayor que el volumen generalmente remanente en el instrumento de inyección debe ser reportado.**

**•Cáncer de mama**

**Una inyección intramuscular cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.**

**Triptorelina debe comenzar después de completar la quimioterapia, una vez que se ha confirmado el estado premenopáusico.**

**El tratamiento con triptorelina debe ser iniciado al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con inhibidor de la aromatasa. Se deben administrar al menos**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dos inyecciones de triptorelina (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones) antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa.

Durante el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, triptorelinano debe ser interrumpido para evitar aumentos de rebote en los estrógenos en mujeres premenopáusicas.

La duración recomendada de tratamiento para el tratamiento coadyuvante en combinación con terapia hormonal es de hasta 5 años.

Debido a que DIPHERELINE 3,75 mg es una suspensión de micropartículas, se debe evitar estrictamente la inyección intravascular.

### 3.8.2. ADCETRIS

Expediente: 20058697

Radicado: 20201020859 / 20201201944 / 20211077251 / 20211206408

Fecha: 08/10/2021

Interesado: Takeda S.A.S. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto en Acta 5 de 2022 numeral 3.4.2.1, en relación a la modificación realizada en el ítem de posología, como consecuencia de la aprobación de ampliación de indicaciones.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta 5 de 2022 numeral 3.4.2.1, y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

#### Nuevas indicaciones:

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).
- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico
- Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.

**- Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado**

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de pacientes con HL previamente no tratado.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión  
La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

**LPCT previamente no tratado**

**La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en 6 a 8 ciclos.**

**Se recomienda profilaxis primaria con soporte de un factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comienzan con la primera dosis.**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Ver la información del producto de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® para el tratamiento de pacientes con LPCT sin tratamiento previo.**

#### **Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria**

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

#### **LACG Recidivante o Refractario**

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

#### **LCCT**

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

#### **General**

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r/r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

#### **Método de administración:**

#### **Dosificación en Poblaciones Especiales**

##### **Insuficiencia Renal y Hepática**

#### **Terapia de combinación**

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es  $> 1,5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aminotransferasa (ALT) sea  $> 3$  veces el LSN, o  $> 5$  veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.

#### **Monoterapia**

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

#### **Población pediátrica**

**Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en farmacocinética y en estudios clínicos.**

#### **Pacientes ancianos**

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en efectos indeseables, farmacocinética y estudios clínicos.

#### **Modificación y/o discontinuación de la dosis:**

##### **Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis**

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia. Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

##### **Neuropatía periférica**

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.

**Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada con monoterapia**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

\*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía: motora, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

**Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de los reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis  Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria))	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

\*Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático





### Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Ver la Tablas 3 y 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE <sup>a</sup> ])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
Grado 1 (<LIN - 1500/mm <sup>3</sup> <LIN - 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> <1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 (<1000 - 500/mm <sup>3</sup> <1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L) o Grado 4 (<500/mm <sup>3</sup> <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen <sup>b</sup> . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad

<sup>a</sup> Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos

<sup>b</sup> Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

### Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación



Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAE <sup>a</sup> ])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 (<LIN - 1500/mm <sup>3</sup> , <LIN - 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> , <1,5 - 1,0 × 10 <sup>9</sup> /L) Grado 3 (<1000 - 500/mm <sup>3</sup> , <1,0 - 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L) o Grado 4 (<500/mm <sup>3</sup> , <0,5 × 10 <sup>9</sup> /L)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen.  <i>Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.</i>

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad; NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

### 3.8.3. TRELEGY ELLIPTA 100mcg/62.5mcg/25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente: 20156998  
 Radicado: 20211034736 / 20211195553  
 Fecha: 24/09/2021  
 Interesado: GlaxoSmithKline Colombia S.A / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto en Acta 5 de 2022 numeral 3.4.1.1, en relación a las modificaciones realizadas en los ítems de posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, también solicitadas adicionalmente a la aprobación de ampliación de indicaciones.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta 5 de 2022 numeral 3.4.1.1, reiterando la negación de la indicación "*como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del*

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



***broncoespasmo agudo*** y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

**Nueva dosificación  
Nuevas precauciones y advertencias  
Nuevas Reacciones adversas  
Nuevas Interacciones**

**Nueva dosificación**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología**

**Trelegy Eliipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Eliipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.**

**Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.**

**Poblaciones**

**EPOC**

**Adultos**

**La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.**

**Niños y adolescentes**

**El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para la indicación de EPOC en este producto.**

**EPOC**

**Pacientes de edad avanzada**

**No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años.**

**Insuficiencia renal**

**No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal.**

**Insuficiencia hepática**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides.**

**Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa la dosis máxima es 100/62.5/25 microgramos**

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

**Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.**

#### **Exacerbaciones**

**Trelegy Eliipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma o una exacerbación aguda en EPOC para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.**

**Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.**

**Los pacientes no deben suspender la terapia con Trelegy Eliipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.**

#### **Broncoespasmo paradójico**

**Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Eliipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.**

#### **Efectos cardiovasculares**

**Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas ej. Fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Eliipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.**

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

**Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Eliipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Posología y método de administración).**

#### **Efectos sistémicos de los corticosteroides**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

#### **Actividad antimuscarínica**

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

#### **Neumonía**

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Ellipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Ellipta (véase Reacciones adversas). Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben considerarse cuando se prescriba Trelegy Ellipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

#### **Agonistas adrenérgicos $\beta_2$ de acción prolongada (LABA)**

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Ellipta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Nuevas Reacciones adversas**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### **Datos de estudios clínicos**

Los datos de un estudio clínico de asma fase III y tres estudios clínicos de EPOC fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Eliipta (ver tabla 1). En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 5,589 sujetos adultos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

**Muy común:  $\geq 1/10$**

**Común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$**

**Poco común:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$**

**Rara:  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$**

**Muy rara:  $< 1/10000$**

#### **Tabla 1. Reacciones adversas**

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Nasofaringitis</b>	<b>Muy común</b>
	Neumonía* Infección de vías respiratorias superiores <i>Bronquitis</i> <i>Faringitis</i> <i>Rinitis</i> <i>Sinusitis</i> <i>Influenza</i> <i>Candidiasis de boca y garganta</i> <i>Infección de las vías urinarias</i> <b>Infección viral de las vías respiratorias</b>	Común
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
	<b>Disgeusia</b>	<b>Poco común</b>
Trastornos cardiacos	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilación auricular	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor bucofaringeo	Común
	Disfonía	Común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Dolor de espalda	Común
	Fracturas	Poco común

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

\* Neumonía (véase Advertencias y precauciones especiales para su uso)

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## EPOC

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV1 post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes que recibieron Trelegy Eliipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que requirieron hospitalización se presentaron en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Eliipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Eliipta. En el subconjunto de 430 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Eliipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.

En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de 1 o más exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV1 post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegy Eliipta (n = 4,151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegy Eliipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegy Eliipta es comparable con aquella observada con 100/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Eliipta 100/62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue de 2% en el grupo de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue <1% para todos los grupos. No hubo eventos de neumonía fatal.

## Datos post comercialización

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

### Nuevas Interacciones

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

#### Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

#### Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Ellipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas.

#### Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas.

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Finalmente recomienda negar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se ajusta al presente concepto.**

Siendo las 16:00 del día 07 de octubre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y  
PROTECCIÓN SOCIAL**

---

**GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y  
Medicamentos Biológicos  
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742.2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

