

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 16 de 2023

SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 21 DE NOVIEMBRE DE 2023
SESIONES ORDINARIAS DEL 27 AL 30 NOVIEMBRE DE 2023 Y 1 DE DICIEMBRE DE
2023
SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 12 DE DICIEMBRE DE 2023

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. 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

Página 1 de 739

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
Danaida Erika Sandoval Peña
William Saza Londoño
Nayive Rodríguez Rodríguez
Erwin Guzmán Aurela

Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

Página 2 de 739

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

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB
Acta No. 15 de 2023 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 ABCITO® 40 mg Tabletas recubiertas

Expediente : 20242609
Radicado : 20221272485
Fecha : 22/12/2022
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Fexuprazan clorhidrato (Fexuprazan HCl)

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la esofagitis erosiva (EE)

Contraindicaciones:

1. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Producto o a sus componentes.

Página 3 de 739

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

2. Pacientes que toman un medicamento que contiene atazanavir, nelfinavir o rilpivirina (ver “5. Interacciones”).
3. Mujeres embarazadas y lactantes (ver “6. Administración a mujeres embarazadas y lactantes”).
4. Pacientes que tienen condiciones congénitas relacionadas con la lactosa como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, ya que este medicamento contiene lactosa.

Precauciones y advertencias:

Debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática (sin experiencia de uso)
Pacientes con insuficiencia renal (sin experiencia de uso)
Ancianos (ver “8. Uso geriátrico”)
Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o alergia a Amarillo 4 Tartrazina

4. Precauciones generales

1. Dado que el Producto puede aliviar los síntomas de tumores malignos o retrasar el diagnóstico, si se sospecha un tumor maligno por los síntomas de advertencia (pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hemoptisis, melena, etc.) y está presente o se sospecha una úlcera gástrica, el Producto debe administrarse después de confirmar que el tumor no es maligno.
2. La cantidad de bacterias generalmente presentes en el tracto gastrointestinal aumenta cuando la acidez en el estómago disminuye debido a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). El riesgo de infección del tracto gastrointestinal por bacterias como Salmonella, Campylobacter y Clostridium difficile puede aumentar ligeramente cuando se trata con inhibidores del ácido gástrico. Esto se asocia con un mayor riesgo de diarrea por Clostridium difficile y varios estudios observacionales han informado que este riesgo aumenta, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse cuando la diarrea no

Página 4 de 739

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

mejora. Se ha informado diarrea por Clostridium difficile con el uso de casi todos los agentes antimicrobianos.

3. Se ha informado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) tiene el potencial de asociarse con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral relacionadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis altas de IBP (definidas como administración diaria repetida) y en pacientes con uso a largo plazo de más de un año. En el caso de pacientes con riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas osteoporóticas, se recomienda un seguimiento clínico adecuado según las últimas guías clínicas.
4. Raramente se reportó hipomagnesemia en pacientes que habían estado en tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por más de 3 meses y los casos más frecuentes fueron tratados por más de un año. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere la administración de suplementos de magnesio y la suspensión de los IBP. Los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo o la coadministración de digoxina o medicamentos que causan hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos) requieren un control periódico de los niveles de magnesio, incluso al inicio del tratamiento. Los eventos adversos graves incluyen rigidez, arritmia y convulsiones.

Reacciones adversas:

Se realizaron un total de dos ensayos clínicos en pacientes con esofagitis erosiva (EE). De los sujetos que participaron en los ensayos clínicos, 183 recibieron 40 mg del Producto. Los eventos adversos informados en los ensayos clínicos son los siguientes. Los eventos adversos (1% o más) y las reacciones adversas al medicamento (*) comúnmente notificados en el grupo de administración del Producto se presentan en la siguiente Tabla 1.

Sistema de Clasificación de Órganos (SOC)	Evento adverso
Trastornos gastrointestinales	Indigestión*, diarrea*, náusea*, malestar abdominal*, gastritis crónica, gastritis, gastritis erosiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en la parte inferior de la espalda
tejido conectivo	

Otros eventos adversos informados en los ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% después de la administración del Producto se enumeran de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema principal de la siguiente manera.

- Trastornos gastrointestinales: Hernia hiatal, hiperplasia de la glándula de Brunner
- Infecciones e infestaciones: Bronquitis, herpes simple, influenza, periodontitis, faringitis, infecciones vaginales
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis de contacto, prurito*, prurito sistémico*, edema facial
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Molestias en el pecho, sensación extraña*, edema, dolor, fiebre
- Trastornos del sistema nervioso: Mareos, disgeusia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia*, dolor musculoesquelético, dolor de cuello
- Trastornos oculares: Catarata, sangrado del tabique*, laceración de retina

Página 6 de 739

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

- Trastornos del oído y del laberinto: Molestias en el oído*
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Goteo nasal
- Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipertrigliceridemia

Interacciones:

- 1) Dado que la administración del Producto eleva el pH en el estómago, puede interactuar con la absorción en el caso de los fármacos orales, donde el pH del estómago es un determinante importante de la biodisponibilidad. Por lo tanto, el uso del Producto puede reducir la biodisponibilidad de medicamentos que dependen del pH gástrico, como atazanavir y nelfinavir.
- 2) El Producto es metabolizado principalmente por CYP3A4 y parcialmente por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.
- 3) Cuando se administraron conjuntamente 80 mg del Producto y claritromicina, se demostró que el AUC_T del Producto y la claritromicina era 1,1 veces y 0,77 veces, respectivamente, lo que no fue clínicamente significativo.
- 4) Cuando se administraron conjuntamente el Producto, la claritromicina y la amoxicilina, se demostró que el AUC_T de la amoxicilina era 0,86 veces mayor, pero no fue clínicamente significativo.

Poblaciones Especiales:

Uso en mujeres embarazadas y lactantes

Mujeres embarazadas

No hay datos de ensayos clínicos del Producto en mujeres embarazadas y lactantes. Como resultado de las pruebas de desarrollo embrionario en ratas y conejos, el peso corporal materno y la ingesta de alimento disminuyeron, pero no hubo efecto sobre el desarrollo embrionario. Por razones de seguridad, se prohíbe el uso del Producto durante el embarazo.

Mujeres lactantes

Se debe interrumpir la lactancia si se usa el Producto, ya que no se sabe si el Producto pasará a la leche materna en mujeres lactantes. En estudios con animales (ratas), se ha informado que el Producto pasa a la leche materna.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia clínica del Producto en niños y adolescentes.

Uso geriátrico

En general, las funciones fisiológicas como la función hepática o la función renal se encuentran deterioradas en los ancianos, por lo que debe administrarse con precaución.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Producto en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes con insuficiencia hepática

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

El Producto se administra a adultos de la siguiente manera.

- Tratamiento de la esofagitis erosiva (EE)
- Se administran 40 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas.
- En el caso de pacientes con esofagitis no tratada o con síntomas persistentes, la administración se lleva a cabo durante otras 4 semanas. El Producto puede administrarse con o sin alimentos.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

Página 8 de 739

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

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 00 allegados mediante radicado 20221272485
- IPP versión 00 allegados mediante radicado 20221272485

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221272485 se solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de Inserto e IPP versión 00 para Fexuprazan tableta recubierta de 40 mg (Abcito) en la indicación “Tratamiento de la esofagitis erosiva”.

Soporte en:

- Estudios preclínicos de toxicidad, cinética y farmacodinamia suficientes para permitir el uso clínico
- Estudios clínicos:
 - Siete estudios fase 1 en los que se encontró adecuada tolerabilidad, farmacocinética, interacciones y farmacodinamia en sin que hayan surgido señales de seguridad.
 - Un estudio fase 2 para evaluar la eficacia preliminar en pacientes con esofagitis erosiva.
 - Estudios principales:
 - NCT03736369 (DW_DWP14012301) estudio de confirmación terapéutica aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de fase 3 versus omeprazol en pacientes con esofagitis erosiva, de 8 semanas de duración. De 231 pacientes se incluyeron 218

Página 9 de 739

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

en el análisis por protocolo. Las proporciones de sujetos con roturas de la mucosa completamente curadas en la Semana 8 fueron del 99,07 % (106/107 sujetos) en el grupo de 40 mg que recibió fexuprazan y del 99,10 % (110/111 sujetos) en el grupo que recibió esomeprazol 40 mg, se concluye no inferioridad al esomeprazol. No se encontraron diferencias importantes en los eventos adversos más frecuentes como diarrea, cefalea, dispepsia y náuseas.

- DW_DWP14012302 estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos durante 4 semanas en sujetos con enfermedad de reflujo no erosivo. el estudio fue detenido; a la fecha de reporte 13 Apr 2020, con 76% de pacientes planificados (248 aleatorizados, 82 para recibir fexuprazan 20 mg, 81 para recibir 40 mg group, and 80 para recibir placebo). No se encontró diferencia en comparación con el grupo vs placebo en la variable principal alivio de síntomas mayores (pirosis/regurgitación ácida) a los 7 días, la desaparición de síntomas fue de 28,05% (23/82 sujetos) en el grupo de 20 mg de fexuprazan, 24,69% (20/81 sujetos). en el grupo de 40 mg de fexuprazan y el 26,25% (21/80 sujetos) en el grupo de placebo

Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de fexuprazan en la indicación solicitada, debido al reducido número de pacientes y corto tiempo de seguimiento del estudio NCT03736369. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente análisis por intención a tratar del estudio NCT03736369, información clínica con mayor tiempo de seguimiento y explicar la falta de eficacia vs placebo en pacientes con esofagitis no erosiva en el estudio DW_DWP14012302, dado que se estudió una condición que está en la misma línea fisiopatológica de la indicación solicitada.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química, la Sala le solicita al interesado justificar su carácter novedoso dada su similitud tanto estructural como en el mecanismo de acción con el agente vonoprazan, el cual ya se encuentra en norma farmacológica.

Revisada la versión 2.0 del PGR para el producto ABCITO, se solicita:

1. Aclaración sobre el responsable de la farmacovigilancia en Colombia
2. Allegar el último PSUR disponible

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

3.1.1.2 SCEMBLIX® 40mg Tabletas Recubiertas

Expediente : 20242789
Radicado : 20221274330
Fecha : 26/12/2022
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada Tabletas recubiertas de 40 mg contiene 43,240 mg de clorhidrato de asciminib, equivalente a 40 mg de asciminib.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

Leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Página 11 de 739

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

Contraindicaciones:

Scemblix está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al asciminib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

Se ha descrito trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes tratados con Scemblix. Se notificaron trombocitopenia y neutropenia severas (de grado 3 o 4 de los CTCAE) durante el tratamiento con Scemblix (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Por lo general, la mielosupresión fue reversible y controlable mediante la suspensión provisional de la administración de Scemblix. Se deben realizar hemogramas completos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión.

En función de la severidad de la trombocitopenia y/o neutropenia, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Toxicidad pancreática

Se produjo pancreatitis en 9 de los 356 (2,5%) pacientes que recibieron Scemblix, y 4 (1,1%) pacientes presentaron reacciones de grado 3. Todas estas reacciones se registraron en el estudio de fase I (X2101). De los 9 pacientes con pancreatitis, 2 (0,6%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 4 (1,1%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa. Se produjo una elevación asintomática de los valores séricos de lipasa y amilasa en 76 de los 356 (21,3%) pacientes que recibieron Scemblix; este evento fue de grado 3 en 36 pacientes (10,1%) y de grado 4 en 8 (2,2%). De los 76 pacientes con elevación de las enzimas pancreáticas, en 8 (2,2%) pacientes se suspendió definitivamente la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Las concentraciones séricas de lipasa y amilasa deben evaluarse cada mes durante el tratamiento con Scemblix, o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática. En los pacientes con antecedentes de pancreatitis deben realizarse controles más

Página 12 de 739

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

frecuentes. Si la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa se acompaña de síntomas abdominales, el tratamiento deberá interrumpirse de manera temporal y se valorará la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En función de la severidad de la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Prolongación del intervalo QT

El intervalo QT prolongado en el electrocardiograma se produjo en 3 de los 356 (0,8%) pacientes que recibieron Scemblix (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En el estudio clínico ASCSEMBL, un paciente presentó un intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) prolongado superior a 500 ms, con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial, y un paciente presentó un intervalo QTcF prolongado con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial.

Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Scemblix, y mantener la vigilancia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Scemblix y la vigilancia debe mantenerse durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Se debe tener precaución al administrar Scemblix junto con medicamentos que se sabe que producen taquicardia helicoidal (torsade de pointes) (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Hipertensión arterial

Se produjo hipertensión en 66 de los 356 (18,5%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 30 pacientes (8,4%) y de grado 4 en 1 (0,3%). Entre los pacientes con hipertensión de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 14 semanas (intervalo: de 0,1 a 156 semanas). De los 66 pacientes con hipertensión, en 3 (0,8%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

La hipertensión debe vigilarse y controlarse con antihipertensores habituales durante el tratamiento con Scemblix, según esté clínicamente indicado.

Hipersensibilidad

Se produjeron eventos de hipersensibilidad en 111 de los 356 (31,2%) pacientes que recibieron Scemblix, y en 6 (1,7%) de estos pacientes se notificaron eventos de grado ≥ 3 . Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad e instaurar el tratamiento adecuado, según esté clínicamente indicado.

Reactivación de hepatitis B

Se ha descrito la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos del virus tras la administración de otros inhibidores de tirosina-cinasas (ITC) BCR- ABL1. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Scemblix. Se debe vigilar atentamente a los portadores del VHB que precisen tratamiento con Scemblix a fin de detectar los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de haberlo finalizado.

Toxicidad embrionofetal

Los resultados de los estudios con animales indican que Scemblix puede ser dañino para el feto cuando se administra a una embarazada. Se debe advertir a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto en caso de que se utilice Scemblix durante el embarazo o de que la paciente se quede embarazada mientras recibe Scemblix. Se hará una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con Scemblix. Las mujeres sexualmente activas y con capacidad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico global de Scemblix se ha evaluado en 356 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (FC) y acelerada (FA) que recibieron Scemblix en monoterapia. Se basa en la población de seguridad del estudio pivotal de fase III A2301 (ASCEMBL) (N = 156

pacientes con LMC Ph+ FC) y en el estudio de fase I X2101, en el que participaron pacientes con:

- LMC Ph+ FC (N = 115),
- LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I (N = 70),
- LMC Ph+ FA (N = 15).

La población de seguridad (N = 356) incluye pacientes tratados con Scemblix en dosis comprendidas entre 10 y 200 mg dos veces al día y entre 80 y 200 mg una vez al día. En el conjunto de datos agrupados, la mediana de duración de la exposición a Scemblix fue de 116 semanas (intervalo: de 0,1 a 342 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (incidencia $\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron dolor musculoesquelético (37,1%), infecciones de las vías respiratorias altas (28,1%), trombocitopenia (27,5%), fatiga (27,2%), cefalea (24,2%), artralgia (21,6%), enzimas pancreáticas elevadas (21,3%), dolor abdominal (21,3%), diarrea (20,5%) y náuseas (20,2%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron trombocitopenia (18,5%), neutropenia (15,7%), enzimas pancreáticas elevadas (12,4%), hipertensión (8,7%) y anemia (5,3%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 12,4% de los pacientes que recibieron Scemblix. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) fueron derrame pleural (2,5%), infecciones de las vías respiratorias bajas (2,2%), trombocitopenia (1,7%), pirexia (1,4%), pancreatitis (1,1%), dolor torácico no cardíaco (1,1%) y vómitos (1,1%).

El perfil toxicológico previsto de Scemblix a la dosis de 80 mg una vez al día es similar al observado con la dosis de 40 mg dos veces al día, a juzgar por el análisis de la seguridad según la exposición.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos
Las reacciones adversas procedentes de los estudios clínicos (Tabla 3) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada

Página 15 de 739

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

reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas observadas con Scemblix en los estudios clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas observadas con Scemblix en los estudios clínicos						
Reacciones adversas	Scemblix 40 mg dos veces por día (2x d) ¹ N = 156 n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1x d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg 2x d ¹ N = 156 n (%) Grado ≥ 3	Bosutinib 500 mg 1x d ² N = 76, n (%) Grado ≥ 3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias altas ⁴	38 (24,4)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	100 (28,1)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas ⁵	6 (3,8)	2 (2,6)	1 (0,6)	0	26 (7,3)	Frecuente
Gripe	5 (3,2)	2 (2,6)	0	0	15 (4,2)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia ⁶	46 (29,5)	15 (19,7)	35 (22,4)	7 (9,2)	98 (27,5)	Muy frecuente
Neutropenia ⁷	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	69 (19,4)	Muy frecuente
Anemia ⁸	16 (10,3)	7 (9,2)	2 (1,3)	3 (3,9)	46 (12,9)	Muy frecuente
Neutropenia febril	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Dislipidemia ⁹	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	37 (10,4)	Muy frecuente
Apetito disminuido	8 (5,1)	6 (7,9)	0	0	25 (7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	31 (19,9)	12 (15,8)	3 (1,9)	0	86 (24,2)	Muy frecuente
Mareo	11 (7,1)	2 (2,6)	0	0	40 (11,2)	Muy frecuente
Trastornos oculares						

Visión borrosa	4 (2,6)	0	0	0	17 (4,8)	Frecuente
Ojo seco	3 (1,9)	2 (2,6)	0	0	19 (5,3)	Frecuente
Trastornos cardíacos						
Palpitaciones	4 (2,6)	0	0	0	15 (4,2)	Frecuente
Trastornos vasculares						
Hipertensión arterial ¹⁰	21 (13,5)	4 (5,3)	10 (6,4)	3 (3,9)	66 (18,5)	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	13 (8,3)	5 (6,6)	0	0	45 (12,6)	Muy frecuente
Demame pleural	2 (1,3)	3 (3,9)	0	2 (2,6)	16 (4,5)	Frecuente
Díscnea	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	33 (9,3)	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	8 (5,1)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	26 (7,3)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Enzimas pancreáticas elevadas ¹¹	13 (8,3)	7 (9,2)	6 (3,8)	4 (5,3)	76 (21,3)	Muy frecuente
Vómitos	12 (7,7)	20 (26,3)	2 (1,3)	0	56 (15,7)	Muy frecuente
Diarrea	20 (12,8)	55 (72,4)	0	8 (10,5)	73 (20,5)	Muy frecuente
Náuseas	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0	72 (20,2)	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹²	20 (12,8)	17 (22,4)	0	2 (2,6)	76 (21,3)	Muy frecuente
Pancreatitis ¹³	0	0	0	0	9 (2,5)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Enzima hepática elevada ¹⁴	11 (7,1)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	52 (14,6)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada ¹⁵	4 (2,6)	1 (1,3)	0	0	14 (3,9)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción ¹⁶	22 (14,1)	19 (25)	0	4 (5,3)	70 (19,7)	Muy frecuente
Urticaria	2 (1,3)	2 (2,6)	0	0	12 (3,4)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ¹⁷	32 (20,5)	12 (15,8)	2 (1,3)	1 (1,3)	132 (37,1)	Muy frecuente
Atraigla	20 (12,8)	3 (3,9)	1 (0,6)	0	77 (21,6)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Cansancio ¹⁸	31 (19,9)	8 (10,5)	1 (0,6)	1 (1,3)	97 (27,2)	Muy frecuente
Prurito	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)	44 (12,4)	Muy frecuente
Fiebre ¹⁹	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	33 (9,3)	Frecuente
Edema ²⁰	12 (7,7)	2 (2,6)	0	0	35 (9,8)	Frecuente
Exploraciones complementarias						
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (1,9)	1 (1,3)	13 (3,7)	Frecuente
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Infrecuente

¹⁰Mediana de duración de la exposición a Scemblix: 103 semanas (intervalo: de 0,1 a

Página 17 de 739

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

201 semanas); el 53,5% de los pacientes siguen en tratamiento.

²Mediana de duración de la exposición al Bosutinib: 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas); el 19,7% de los pacientes siguen en tratamiento.

³Frecuencia basada en la población de seguridad (A2301 y X2101) para los eventos de cualquier grado notificados con Scemblix (N = 356).

⁴El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección respiratoria de las vías altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis; ⁵el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis; ⁶el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido; ⁷el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido; ⁸el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica;

⁹El término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia; ¹⁰el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada; ¹¹el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia; ¹²el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen; ¹³el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

¹⁴El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ -glutamilttransferasa elevada y transaminasas elevadas; ¹⁵el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia; ¹⁶el término «erupción» incluye: erupción y erupción maculopapular; ¹⁷el término «dolor musculoesquelético» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas; ¹⁸el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia; ¹⁹el término «fiebre» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada; ²⁰el término «edema» incluye: edema y edema periférico.

Una anomalía en pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato se produjo en el 17,9% (cualquier grado) y en el 6,4% (grado 3 o 4) de los 156 pacientes que recibieron Scemblix en dosis de 40 mg dos veces al día.

Descripción de reacciones adversas de interés

Mielosupresión

Se produjo trombocitopenia en 98 de los 356 (27,5%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 24 pacientes (6,7%) y de grado 4 en 42 (11,8%). Entre los pacientes con trombocitopenia de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6 semanas (intervalo: de 0,1 a 64 semanas) y la

Página 18 de 739

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

mediana de duración de cualquier reacción fue de 1,71 semanas (IC del 95%: de 1,43 a 2 semanas). De los 98 pacientes con trombocitopenia, 7 (2%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 45 (12,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Se produjo neutropenia en 69 de los 356 (19,4%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 y 4 en 26 (7,3%) y 30 (8,4%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con neutropenia de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6 semanas (intervalo: de 0,14 a 180 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 1,79 semanas (IC del 95%: de 1,29 a 2 semanas). De los 69 pacientes con neutropenia, 4 (1,1%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 34 (9,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Se produjo anemia en 46 de los 356 (12,9%) pacientes que recibieron Scemblix, y 19 (5,3%) de estos pacientes presentaron una reacción de grado 3. Entre los pacientes con anemia de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 30 semanas (intervalo: de 0,4 a 207 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 0,9 semanas (IC del 95%: de 0,43 a 2,14 semanas). De los 46 pacientes con anemia, en 2 (0,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Interacciones:

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de asciminib

Inductores potentes de la CYP3A4.

La administración conjunta de un inductor potente de la CYP3A4 (rifampicina) redujo el $AUC_{0-\infty}$ de asciminib en un 14,9% y aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de asciminib en un 9% en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 40 mg de Scemblix.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día y rifampicina reduciría el AUC_T y la $C_{m\acute{a}x}$ de asciminib en un 52% y un 23%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix e inductores potentes de la CYP3A4, como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína o la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), entre otros. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden resultar alteradas por el asciminib

Sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico.

La administración conjunta de asciminib y un sustrato de la CYP3A4 (midazolam) aumentó el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de midazolam en un 28% y un 11%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de midazolam en un 24% y un 17%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, como el fentanilo, el alfentanilo, la dihidroergotamina o la ergotamina, entre otros (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustratos de la CYP2C9

La administración conjunta de asciminib con un sustrato de la CYP2C9 (warfarina) aumentó el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de S-warfarina en un 41% y un 8%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de S-warfarina en un 52% y un 4%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico, como la fenitoína o la warfarina (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustancias que prolongan el intervalo QT

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y medicamentos que provocan taquicardia helicoidal, como el bepridil, la cloroquina, la claritromicina, la halofantrina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino o la pimozida, entre otros (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad del asciminib disminuye con la ingesta de alimentos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

De acuerdo con los resultados de los estudios realizados en animales, Scemblix puede causar daños fetales si se administra a embarazadas. No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas que fundamenten el riesgo asociado al producto. Los estudios sobre reproducción animal realizados con ratas y conejas gestantes demostraron que la administración oral de asciminib durante la organogénesis inducía embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenia.

Se debe advertir a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto en caso de que se utilice Scemblix durante el embarazo o de que la paciente se quede embarazada mientras recibe Scemblix (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Datos

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionario, se administraron dosis de 25, 150 y 600 mg/kg/d de asciminib por vía oral a ratas gestantes y de 15, 50 y 300 mg/kg/d a conejas gestantes durante el período de organogénesis.

Las ratas gestantes no toleraron el asciminib en dosis de 600 mg/kg/d, lo que condujo a la finalización anticipada de este grupo de dosis. No se observaron indicios de muerte embrionario relacionada con el asciminib en dosis de hasta 150 mg/kg/d. Se observó un aumento del peso fetal relacionado con las dosis de 25 y 150 mg/kg/d. Se observaron variaciones fetales en el aparato urinario y en el esqueleto (cráneo, columna vertebral y

costillas), indicativas de cambios en la velocidad de desarrollo, principalmente con la dosis de 150 mg/kg/d. Con la dosis de 150 mg/kg/d también se observó un ligero aumento de la tasa de malformaciones (anasarca y malformaciones cardíacas) y algunas variantes viscerales indicativas de efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. La dosis máxima sin efecto observado (NOAEL) fue de 150 mg/kg/d para las madres y de 25 mg/kg/d para los fetos. Con la NOAEL fetal de 25 mg/kg/d, la exposición (AUC) fue equivalente o inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron las dosis de 40 mg dos veces al día o de 80 mg una vez al día, respectivamente.

La dosis de 300 mg/kg/d produjo morbilidad en las conejas gestantes y dio lugar a la finalización anticipada de ese grupo de dosis. Con la dosis de 50 mg/kg/d se observó un aumento de la incidencia de resorciones, indicativas de mortalidad embriofetal, y una incidencia baja de malformaciones cardíacas, indicativas de teratogenia. No se observaron efectos sobre el crecimiento fetal. La NOAEL fue de 50 mg/kg/d para las madres y de 15 mg/kg/d para los fetos. Con la NOAEL fetal de 15 mg/kg/d, la exposición (AUC) fue equivalente o inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron las dosis de 40 mg dos veces al día o de 80 mg una vez al día, respectivamente.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el asciminib pasa a la leche humana tras la administración de Scemblix.

No hay datos acerca de los efectos del asciminib en lactantes amamantados ni en la producción de leche.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba del embarazo

Se hará una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con Scemblix.

Anticoncepción

Las mujeres sexualmente activas y con capacidad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos inferior al 1%) durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis.

Esterilidad

No hay datos acerca del efecto de Scemblix en la fertilidad humana.

En el estudio de fecundidad en ratas, el asciminib no afectó la función reproductora de las ratas de ambos sexos. Se observó un pequeño efecto en la motilidad y el número de los espermatozoides con dosis de 200 mg/kg/d, con valores probables de exposición (AUC) 19 o 13 veces mayores que los alcanzados en los pacientes con las dosis de 40 mg dos veces al día o 80 mg una vez al día, respectivamente.

Poblaciones Especiales:

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa que reciben Scemblix (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa que reciben Scemblix (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Scemblix en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Modo de administración

Scemblix debe tomarse por vía oral sin alimentos. Debe evitarse la ingesta de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar Scemblix (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los comprimidos recubiertos de Scemblix deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Scemblix debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria general

LMC Ph+ FC

La dosis total recomendada de Scemblix es de 80 mg. Se pueden tomar 80 mg de Scemblix por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora del día, o bien 40 mg dos veces al día en intervalos de 12 horas aproximadamente.

Los pacientes que pasen de recibir 40 mg dos veces al día a 80 mg una vez al día deberán empezar tomando Scemblix una vez al día, aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada según la pauta de dos veces al día, y continuar con 80 mg una vez al día.

Los pacientes que pasen de recibir 80 mg una vez al día a 40 mg dos veces al día deberán empezar tomando Scemblix dos veces al día, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada según la pauta de una vez al día, y continuar con 40 mg dos veces al día a intervalos de 12 horas aproximadamente.

Cualquier cambio en la pauta posológica se realizará a criterio del prescriptor, según sea necesario para el tratamiento del paciente.

El tratamiento con Scemblix debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presenten signos de toxicidad inaceptable.

Omisión de dosis

Pauta posológica una vez al día: Si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido

Página 24 de 739

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

más de 12 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Pauta posológica dos veces al día: Si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 6 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Modificaciones de la dosis

LMC Ph+ FC

Con objeto de controlar las reacciones adversas, la dosis de Scemblix se puede reducir en función de la toxicidad y la tolerabilidad individuales, según se describe en la Tabla 1. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de Scemblix según se describe en la Tabla 1.

La administración de Scemblix deberá suspenderse definitivamente en los pacientes que no sean capaces de tolerar una dosis diaria total de 40 mg.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis de Scemblix

Dosis inicial	Dosis reducida	Dosis tras la reanudación
80 mg una vez al día	40 mg una vez al día	80 mg una vez al día
40 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	40 mg dos veces al día

Las modificaciones recomendadas de la dosis para el control de las reacciones adversas de interés se presentan en la Tabla 2.

Tabla 3 Modificación de la dosis de Scemblix para el control de las reacciones adversas de interés

Reacción adversa	Modificaciones de la dosis
Trombocitopenia y/o neutropenia	
CAN ¹ <1 × 10 ⁹ /l y/o PLQ ² <50 × 10 ⁹ /l	Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10 ⁹ /l y/o PLQ ≥50 × 10 ⁹ /l. Si se resuelve: <ul style="list-style-type: none"> • En un plazo de 2 semanas: reanudar Scemblix a la dosis inicial. • Después de más de 2 semanas: reanudar Scemblix a una dosis reducida. En caso de trombocitopenia y/o neutropenia severas, suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10 ⁹ /l y PLQ ≥50 × 10 ⁹ /l, y después reanudar a una dosis reducida.
Elevación asintomática de la amilasa y/o lipasa	
Elevación >2 veces el LSN ³	Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con un valor <1,5 veces el LSN. <ul style="list-style-type: none"> • Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida. Si los eventos reaparecen con la dosis reducida, suspender definitivamente la administración de Scemblix. • Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix. Realizar pruebas diagnósticas para descartar pancreatitis.
Reacciones adversas no hematológicas	
Eventos moderados o severos de trascendencia clínica	Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución. <ul style="list-style-type: none"> • Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida. • Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix.

¹CAN: cifra absoluta de neutrófilos; ²PLQ: plaquetas; ³LSN: límite superior de la normalidad.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa que reciben Scemblix (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa que reciben Scemblix (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Scemblix en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Modo de administración

Scemblix debe tomarse por vía oral sin alimentos. Debe evitarse la ingesta de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar Scemblix (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los comprimidos recubiertos de Scemblix deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

Condición de venta:

Control especial	NA	Venta Libre	NA
Venta con fórmula médica	X		NA

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 00, Ref. No. 2022-PSB/GLC-1271-s del 2 de marzo de 2022 allegados mediante radicado 20221274330
- IPP versión 00, Ref. No. 2022-PSB/GLC-1271-s del 2 de marzo de 2022 allegados mediante radicado 20221274330

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de

Página 27 de 739

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

obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender; declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002; inclusión en normas farmacológicas; inclusión en el Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta la clasificación biofarmacéutica Clase 2 del producto y aprobación de información de inserto, IPP (NPI) y declaración sucinta (NSS) versión 00, Ref. No. 2022-PSB/GLC-1271-s del 2 de marzo de 2022 allegados mediante radicado 20221274330; para el producto SCEMBLIX® 40mg Tabletas Recubiertas; principio activo Asciminib, en la indicación: Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Presenta información preclínica que permitieron el desarrollo de los estudios clínicos, con datos de toxicidad en dosis altas a nivel pancreático, hepático y muerte súbita. Presenta estudios fase I que incluyeron estudios de farmacocinética en relación con el consumo de alimentos, con hallazgos de biodisponibilidad reducida con la ingesta de alimentos. También presentó otros estudios de interacciones con otros medicamentos y estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de tabletas recubiertas comparados con cápsulas con resultados que cumplieron los rangos de aceptados para bioequivalencia.

El soporte principal es el estudio ASCEMBL (NCT03106779/ CABL001A2301/ EudraCT 2016-002461-66) fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado del ABL001 oral (asciminib) frente al bosutinib en pacientes con leucemia mieloide en fase crónica (LMC-FC) tratados previamente con 2 o más inhibidores de la tirosina-cinasa, fueron evaluados los cortes a la semana 24. Fueron excluidos los pacientes con presencia conocida de la mutación T315I o V299L en cualquier momento anterior a la entrada del estudio. En el grupo de asciminib fueron aleatorizados 157 pacientes y 76 pacientes en el grupo bosutinib. Los datos demográficos estuvieron balanceados en los dos subgrupos, con una media de edad de 51 años. El objetivo primario de respuesta molecular significativa (RMS, niveles de transcritos BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$) a la semana 24 fue de 40 pacientes (25.5%) en el grupo de la terapia de prueba vs 10 pacientes (13.2%) en el grupo bosutinib (IC del 95%, 2.19-22.3: valor de p bilateral=0.029). Los eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 se presentaron en el 50,6% y el 60,5% de los pacientes que recibieron asciminib

y bosutinib, respectivamente; en el grupo asciminib suspendieron el tratamiento debido a EA para el 5,8% vs bosutinib 21.1%. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes (que se produjeron en más del 10% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento) con asciminib frente a bosutinib fueron trombocitopenia (17.3%; 6.6%), neutropenia (14.7%; 11.8%), diarrea (0%, 10.5%) y alanina-transaminasa elevada (0.6%, 14.5%). Se produjeron muertes durante el tratamiento en 2 pacientes (1.3%) tratados con asciminib (ictus isquémico y embolia arterial, 1 paciente cada uno) y 1 paciente (1.3%) tratado con bosutinib (choque séptico).

Adicionalmente, la eficacia fue evaluada como objetivo secundario mediante un estudio de extensión fase I (ABL001X2101) que incluyó pacientes del estudio pivotal y nuevos pacientes. En total fueron admitidos 233 pacientes, 157 fueron aleatorizados al grupo asciminib y 76 al grupo bosutinib. A la semana 96 la tasa de respuesta molecular mayor fue de 37.58% (IC del 95%: 29.99; 45.65) en el grupo del asciminib, en comparación con el 15.79% (IC del 95%: 8.43; 25.96) en el grupo del bosutinib. De los 40 pacientes con respuesta molecular mayor en la semana 24, 37 pacientes (92.5%) seguían presentando respuesta eficaz en la semana 96. El análisis de subgrupo encontró un mejor efecto terapéutico a favor del asciminib en pacientes intolerantes al último inhibidor de tirosina-cinasas (50.9% frente al 36.4%; diferencia entre tratamientos del 14.5%) y en pacientes resistentes al último inhibidor de tirosina-cinasas (30.5% frente al 7.4%; diferencia entre tratamientos del 23.1%). Con respecto a las respuestas de eficacia según los niveles de BCR-ABL1 < 1% no fue posible sacar conclusiones debido a la escasa casuística en este subgrupo de pacientes (n= 12 pacientes en total). La mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar la respuesta molecular mayor (MRR) fue 16.1 semanas vs 24 semanas a favor de asciminib. La sobrevida libre de progresión al cabo de 1 año fue del 96.3% (IC del 95%: 91.4; 98.5) en el grupo del asciminib y del 91.1% (IC del 95%: 79.5; 96.3) en el grupo del bosutinib. A los 2 años, fue del 94.4% (IC del 95%: 88.6; 97.3) en el grupo del asciminib y del 91.1% (IC del 95%: 79.5; 96.3) en el grupo del bosutinib. La tasa de supervivencia global al cabo de 2 años fue del 97.3% (IC del 95%: 92.9; 99.0) en el grupo del asciminib y del 98.6% (IC del 95%: 90.2; 99.8) en el grupo del bosutinib. Los eventos adversos se mantuvieron similares a largo de la semana 96, en el análisis combinado de todos los pacientes, el 55.1 % presentó eventos adversos grado mayor o igual a 3, entre ellos

trombocitopenia (15.5%), neutropenia (13.9%), hipertensión arterial (7%), lipasa elevada (7%), trombocitopenia (5.3%), anemia (3.2%).

Con base en la información presentada, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique:

1. Cómo se correlaciona el desenlace respuesta molecular significativa (RMS) con desenlaces duros como sobrevida global y sobrevida libre de progresión, puesto que los resultados en el desenlace RMS no guarda correlación con los desenlaces de PFS y OS.
2. Allegar análisis de calidad de vida ya que el estudio ASCSEMBL no lo menciona
3. Ampliar en la información farmacológica de la IPP, lo atinente a las reacciones adversas asociadas a Asciminib: toxicidad pancreática, prolongación del intervalo QT, hipertensión y alteraciones de laboratorio relacionadas con lipasas y riesgo de reactivación de hepatitis B.
4. Justificar la declaración de nueva entidad química, ya que, si bien su sitio de acción parece diferir de otros agentes inhibidores de tirosina quinasa, su perfil de eficacia es similar a otros agentes con la misma diana terapéutica como es el caso de bosutinib en el estudio ASCSEMBL

Con respecto a la declaración sucinta, la Sala aclara que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

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

Página 30 de 739

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

3.1.1.3 PEMAZYRE® 4.5 mg

Expediente : 20248050
Radicado : 20221285565
Fecha : 30/12/2022
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 4,5 mg de pemigatinib.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con hierba de San Juan

Precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un efecto farmacodinámico que se prevé tras la administración de pemigatinib. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, anemia, hiperparatiroidismo secundario, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias. Se ha observado mineralización de los tejidos blandos, incluida la calcificación cutánea, calcinosis, y calcifilaxis no urémica con el tratamiento con pemigatinib.

Página 31 de 739

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

Las recomendaciones para el tratamiento de la hiperfosfatemia incluyen la restricción de los fosfatos en la alimentación, la administración de un tratamiento para la reducción de fosfatos y la modificación de la dosis cuando sea necesario.

El tratamiento para la reducción de fosfatos fue utilizado por el 19 % de las pacientes durante el tratamiento con pemigatinib.

Hipofosfatemia

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con pemigatinib o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica.

Las reacciones de hipofosfatemia fueron \geq grado 3 en el 14,3 % de las participantes.

Ninguno de los acontecimientos fue grave ni conllevó la suspensión o reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de las participantes.

En el caso de las pacientes que presentan hiperfosfatemia o hipofosfatemia, se recomienda una supervisión y un seguimiento estrecho adicionales en lo que respecta a la desregulación de la mineralización ósea.

Desprendimiento de retina seroso

Pemigatinib puede causar reacciones de desprendimiento de retina seroso, que pueden presentarse con síntomas como visión borrosa, moscas flotantes o fotopsia. Esto puede influir de forma moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El examen oftalmológico, incluida la tomografía de coherencia óptica (TCO), debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y cada dos meses durante los primeros seis meses de tratamiento, cada tres meses después, y con carácter urgente en cualquier momento para detectar síntomas visuales. En el caso de las reacciones de desprendimiento de retina seroso, deben seguirse las directrices de modificación de la dosis.

Durante la realización del estudio clínico no hubo una supervisión periódica, incluida la TCO, para detectar un desprendimiento de retina seroso asintomático; por lo tanto, se desconoce la incidencia de desprendimiento de retina seroso asintomático con pemigatinib.

Debe prestarse especial atención a las pacientes que padecen trastornos oculares de importancia clínica como los trastornos de la retina incluidos, entre otros, la retinopatía serosa central, la degeneración macular/de la retina, la retinopatía diabética y el desprendimiento de retina anterior.

Ojo seco

Pemigatinib puede causar ojo seco. Los pacientes deben usar emolientes oculares para prevenir o tratar el ojo seco, según sea necesario.

Toxicidad embrifetal

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de un estudio de reproducción animal, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Hay que informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la última dosis.

Se debe aconsejar a las pacientes de sexo masculino con pareja de sexo femenino en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante, al menos, 1 semana después de la última dosis.

Creatinina en sangre elevada

Pemigatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina; esto puede ocurrir debido a la inhibición de los transportadores renales OCT2 y MATE1 y puede no afectar la función glomerular. En el primer ciclo, la creatinina sérica aumentó (aumento medio de 0,2 mg/dl) y alcanzó un estado estable el día 8, para luego disminuir durante las 7 días sin tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de utilizar otros marcadores de la función renal si se observan elevaciones persistentes de la creatinina sérica.

Combinación con inhibidores de la bomba de protones

Debe evitarse el uso concomitante de pemigatinib con inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis. Se debe advertir a las pacientes que eviten comer pomelo o beber zumo de pomelo mientras estén tomando pemigatinib.

Combinación con inductores potentes o moderados del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de pemigatinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Metástasis en el SNC

Dado que en el estudio no se permitieron metástasis cerebrales o del SNC no tratadas o en progreso, no se ha evaluado la eficacia en esta población y no se pueden hacer recomendaciones de dosis; sin embargo, se espera que la penetración de pemigatinib en la barrera hematoencefálica sea baja.

Anticoncepción

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, Pemazyre puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con Pemazyre que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con Pemazyre que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento.

Prueba de embarazo

Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperfosfatemia (60,5 %), alopecia (49,7 %), diarrea (47,6 %), toxicidad de las uñas (44,9 %), fatiga (43,5 %), náuseas (41,5 %), estomatitis (38,1 %), estreñimiento (36,7 %), disgeusia (36,1 %), sequedad de boca (34,0

Página 34 de 739

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

%), artralgia (29,9 %), ojo seco (27,9 %), hipofosfatemia (23,8 %), sequedad de piel (21,8 %) y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (16,3 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron hiponatremia (2,0 %) y aumento de la creatinina en sangre (1,4 %). Ninguna reacción adversa grave dio lugar a la reducción de la dosis de pemigatinib. Una reacción adversa grave de hiponatremia (0,7 %) provocó la interrupción de la dosis. Una reacción adversa grave de aumento de la creatinina en sangre (0,7 %) provocó la suspensión de la dosis.

Las reacciones adversas graves de trastornos oculares fueron desprendimiento de retina (0,7 %), neuropatía óptica isquémica no arterítica (0,7 %) y oclusión de la arteria retiniana (0,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 4. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$) y recuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas observadas en el estudio FIGHT-202 - frecuencia notificada por la incidencia de acontecimientos surgidos durante el tratamiento.

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia, hiperfosfatemia ^a , hipofosfatemia ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Ojo seco
	Frecuentes	Desprendimiento de retina seroso ^c , queratitis punteada, visión borrosa, triquiasis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, estomatitis, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, toxicidad de las uñas ^d , alopecia, sequedad de la piel
	Frecuentes	Crecimiento capilar anormal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Creatinina en sangre elevada

^a Incluye la hiperfosfatemia y el aumento del fósforo en sangre. Consulte a continuación "Hiperfosfatemia"

^b Incluye la hipofosfatemia y la disminución del fósforo en sangre

^c Incluye el desprendimiento de retina seroso, el desprendimiento de retina, el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, el engrosamiento de la retina, el líquido subretiniano, los pliegues coriorretinianos, la cicatriz coriorretiniana y la maculopatía. Consulte a continuación "Desprendimiento de retina seroso".

^d Incluye la toxicidad de las uñas, los trastornos de las uñas, la decoloración de las uñas, la distrofia de las uñas, la hipertrofia de las uñas, las estrías de las uñas, la infección de las uñas, la onicofagia, la onicoclasia, la onicolisis, la onicomadesis, la onicomiosis y la paroniquia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia se notificó en el 60,5 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. El 27,2 % y el 0,7 % de las pacientes experimentaron hiperfosfatemia por encima de 7 mg/dl y 10 mg/dl, respectivamente. La hiperfosfatemia normalmente se desarrolla durante los primeros 15 días.

Ninguna de las reacciones fue de intensidad \geq grado 3, grave o provocó la suspensión de pemigatinib. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de las pacientes y la reducción, en el 0,7 % de las pacientes. Estos resultados sugieren que la restricción de los fosfatos en la alimentación y/o la administración de un tratamiento reductor de fosfatos junto con 1 semana sin dosis fueron estrategias eficaces para controlar este efecto de pemigatinib en el grupo diana.

Desprendimiento de retina seroso

El desprendimiento de retina seroso se produjo en el 4,8 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. Las reacciones generalmente fueron de intensidad de grado 1 o 2 (4,1 %); las reacciones \geq grado 3 y graves incluyeron desprendimiento de retina en 1 paciente (0,7 %). Dos de las reacciones adversas de desprendimiento de retina (0,7 %) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (0,7 %) provocaron la interrupción de la dosis. Ninguna de las reacciones provocó la reducción o la suspensión de la dosis.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre pemigatinib

Inhibidores potentes del CYP3A4

Un inhibidor potente del CYP3A4 (itraconazol 200 mg una vez al día) aumentó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 88 % (un IC del 90 % del 75 %, 103 %), lo cual puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas con pemigatinib.

Los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 9 mg una vez al día y las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 4,5 mg una vez al día.

Inductores del CYP3A4

Un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina 600 mg una vez al día) disminuyó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 85 % (IC del 90 % del 84 %, 86 %), lo cual

puede disminuir la eficacia de pemigatinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina) durante el tratamiento con pemigatinib. El uso concomitante de pemigatinib con hierba de San Juan está contraindicado. Si es necesario, deben utilizarse otros inductores enzimáticos (p. ej., efavirenz) bajo estricta vigilancia.

Inhibidores de la bomba de protones

Los cocientes de las medias geométricas de pemigatinib (IC del 90 %) para la C_{max} y el AUC fueron del 65,3 % (54,7; 78,0) y el 92,1 % (88,6; 95,8), respectivamente, cuando se administraron conjuntamente en sujetos sanos con esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en relación con pemigatinib en monoterapia. La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib. Sin embargo, en más de un tercio de las pacientes a las que se les administraron IBP se observó una reducción significativa de la exposición a pemigatinib. Deben evitarse las IBP en pacientes que reciben pemigatinib.

Antagonistas de los receptores H₂

La administración conjunta de ranitidina no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib.

Efectos de pemigatinib sobre otros medicamentos

Efecto de pemigatinib sobre los sustratos del CYP2B6 Los estudios in vitro indican que pemigatinib induce el CYP2B6. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos del CYP2B6 (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, metadona, efavirenz) puede disminuir su exposición. Se recomienda una estricta vigilancia clínica cuando se administre pemigatinib con estos medicamentos o con cualquier sustrato de la gp P que tenga un índice terapéutico estrecho.

Efecto de pemigatinib sobre los sustratos de la gp P In vitro, pemigatinib es un inhibidor de la gp P. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos de la gp P (p. ej., digoxina, dabigatran, colchicina) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, su toxicidad. La administración de pemigatinib debe separarse al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de la gp P con un índice terapéutico estrecho.

Poblaciones Especiales:

Anticoncepción en hombres y mujeres/mujeres en edad fértil

Página 38 de 739

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

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con pemigatinib que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con pemigatinib que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento. Dado que no se ha investigado el efecto de pemigatinib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, se deben aplicar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, para evitar el embarazo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pemigatinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teniendo en cuenta los datos de los animales y la farmacología de pemigatinib, Pemazyre no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con pemigatinib. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si pemigatinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de pemigatinib sobre la fertilidad humana. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con pemigatinib. Teniendo en cuenta la farmacología de pemigatinib, no puede excluirse el efecto negativo sobre la fertilidad masculina y femenina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar por parte de un médico con autoridad prescriptora.

El estado de positividad de la fusión del FGFR2 se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con Pemazyre.

Posología

La dosis recomendada es de 13,5 mg de pemigatinib una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días sin tratamiento.

Si se omite una dosis de pemigatinib durante 4 o más horas o si se producen vómitos después de tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional y se debe reanudar la administración con la siguiente dosis programada.

El tratamiento debe continuar mientras el paciente no muestre indicios de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

En todos los pacientes, se debe iniciar una dieta baja en fosfatos cuando la concentración sérica de fosfato sea $> 5,5$ mg/dl y se debe considerar la posibilidad de añadir un tratamiento para la reducción de fosfatos cuando la concentración sea > 7 mg/dl. La dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos se debe ajustar hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7 mg/dl. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con Pemazyre o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica.

Ajuste de la dosis debido a la interacción farmacológica

Uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4

Durante el tratamiento con pemigatinib, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, incluido el zumo de pomelo. Si es necesaria la administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las

Página 40 de 739

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

pacientes que oman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Tratamiento de las toxicidades

Dosis	Niveles de reducción de la dosis	
	Primera	Segunda
13,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	9 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	4,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento

Se deben considerar las modificaciones o la interrupción de la dosis para el tratamiento de las toxicidades.

Los niveles de reducción de la dosis de pemigatinib se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de la dosis de pemigatinib

El tratamiento se debe interrumpir de forma permanente si el paciente es incapaz de tolerar 4,5 mg de pemigatinib una vez al día.

Las modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia

Reacción adversa	Modificación de la dosis de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual.

<p>> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual, iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Se debe suspender pemigatinib si la concentración no vuelve a ser < 7 mg/dl en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento para la reducción de fosfatos. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con la misma dosis cuando la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Tras la recurrencia de la concentración sérica de fosfatos > 7 mg/dl con el tratamiento para la reducción de fosfatos, se debe reducir 1 nivel de dosis de pemigatinib.
<p>> 10 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Se debe suspender pemigatinib si la concentración sigue siendo > 10 mg/dl durante 1 semana. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con 1 nivel de dosis inferior cuando el fosfato sérico es < 7 mg/dl. Si se da una recurrencia de concentración sérica de fosfatos > 10 mg/dl tras 2 reducciones de dosis, se debe suspender pemigatinib de forma permanente.

Las modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso

Reacción adversa	Modificación de la dosis de pemigatinib
Asintomático	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Se debe realizar una supervisión según se describe en la sección 4.4.
Disminución moderada de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es de 20/40 o mejor o ≤ 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio); limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se debe reanudar pemigatinib en el siguiente nivel de dosis más bajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.
Disminución considerable de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es peor que 20/40 o > 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio hasta 20/200); limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.
Agudeza visual inferior a 20/200 en el ojo afectado; limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.

Página 43 de 739

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis de pemigatinib es la misma en las pacientes de edad avanzada que en los adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Para las pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para las pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para las pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Pemazyre se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar aproximadamente a la misma hora cada día. Los pacientes no deben machacar, masticar, romper ni disolver los comprimidos. Pemigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285565
- IPP versión Versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285565

CONCEPTO: El interesado solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285565, IPP versión Versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285565, para el producto pemigatinib (Pemazyre® en comprimido de 4,5 mg), para la indicación “Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”.

Como soporte presenta estudios preclínicos *in vitro* sobre la caracterización de pemigatinib como inhibidor selectivo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) de tirosinquinasa, otros estudios *in vivo* de farmacocinética y farmacodinamia de la actividad antitumoral en diferentes modelos animales; de igual forma estudios de toxicidad aguda de dosis repetidas, toxicidad crónica, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, con resultados de marcada pérdida de peso en animales expuestos, intolerancia a dosis mayores a 5mg/kg/día, incremento de enzimas hepáticas, displasia femoral y del esternón, pérdida embrionaria y malformaciones a dosis desde 0.1 mg/kg/día. No presenta estudios de carcinogenicidad por no ser pertinentes por el perfil del medicamento.

Como soporte clínico presenta estudios de seguridad fase 1 y 2, que evaluaron la farmacocinética, selección de dosis, tolerabilidad, farmacodinamia, seguridad,

Página 45 de 739

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

interacciones del producto, algunas condiciones especiales de pacientes, en los que se evidenciaron múltiples eventos adversos desde grado 1 a 3 entre ellos, patologías de la retina y trastorno coriorretiniano, toxicidad en uñas, hiper o hipofosfatemia,

Como estudio soporte principal de la solicitud, presenta:

Estudio de fase 2, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de INCB054828 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irreseccable con translocaciones del FGFR2 que han fracasado en terapias previas (FIGHT-202). Participaron 147 pacientes mayores de 18 años con colangiocarcinoma confirmado histológicamente, estatus genético FGF/FGFR, ECOG 0-2, entre otros. Los seleccionados fueron asignados a la cohorte A pacientes con reordenamiento o fusiones del FGFR2 (n=108), cohorte B pacientes con alteraciones FGF/FGFR distintas de reordenamientos o fusiones del FGFR2 (n=20) y cohorte C pacientes negativos para alteraciones del FGF/FGFR (n=17). La mayoría de los participantes eran menores de 65 años (68,7%), de raza blanca (70.7%) y tenían un estado funcional ECOG de 0 (40.8%) o 1 (51.7%). De acuerdo con los criterios de elegibilidad del estudio, todos los participantes tenían colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irreseccable y habían recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada/metastásica. El 88.9% de los participantes incluido el 99.1% de la cohorte A tenían colangiocarcinoma intrahepático, las metástasis extrahepáticas estuvieron en los ganglios linfáticos (54.4%) y pulmón (53.1%). El 39.4% de los pacientes habían recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer avanzado/metastásico, entre ellos, gemcitabina (99.3%), cisplatino (95.2%).

A la fecha de corte de los datos (08 de julio de 2022), la duración media de la exposición global a pemigatinib fue de 181 días (rango: 7-1554 días). Se produjeron interrupciones de dosis en el 45.6% de los participantes y reducciones de dosis en el 19,0% de los participantes. La mediana de la dosis final de pemigatinib fue de 13.5 mg (rango: 6.0-13.5 mg). En la cohorte A con la dosis de 13.5 mg/día 2 veces por semana con una semana de descanso, el objetivo primario de tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 37% (IC 95%: 27.94, 46.86). Tres participantes (2.8%) tuvieron respuestas completas y 37 participantes (34.3%) tuvieron respuestas parciales. La mediana de la duración de la respuesta (DOR) basada en la evaluación del IRC fue de 9.13 meses (IC 95%: 6.01, 14.49). La mediana de la sobrevida libre de progresión(PFS) basada en la evaluación del IRC fue de 7.03 meses (IC 95%: 6.08,

Página 46 de 739

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

10.48). La mediana de tasa de control de la enfermedad (RDC) basada en la evaluación del IRC fue del 82,4% (IC 95%: 73.9, 89.1). La supervivencia global a la fecha de corte fue del 29.6% (32) de los pacientes de la cohorte A con una mediana de seguimiento de 42.92 meses. La mediana de la OS fue de 14.78 meses (IC 95%: 14.36, 22.93). Kaplan-Meier estima que la OS a 6 meses y 12 meses es 88.7% (IC 95% 81, 93.4) y 67.6% (IC 95% 57.7, 75.6) respectivamente. En la cohorte B el 10% (2) de los participantes estaba vivo, con una mediana de seguimiento de 47.51 meses.

En las cohortes B y C no hubo respuestas tumorales confirmadas y evaluadas por IRC, la mediana de la SLP basada en la evaluación por IRC fue de 2.10 (IC del 95%: 1.18; 4.86) y de 1,51 meses (IC del 95%: 1.38; 4.86) (IC del 95%: 1.38, 1.84), respectivamente. La mediana de RDC basada en la evaluación del IRC fue del 40,0% (IC del 95%: 19.1, 63.9) y del 17.6% (IC del 95%: 3.8, 43.4), respectivamente. La calidad de vida se evaluó mediante el EORTC QLQ-C30 y el QLQ-BIL21. Los cambios medios y medianos desde el inicio en las puntuaciones fueron variables, y no se observaron tendencias consistentes, en todas las cohortes.

Todos los participantes presentaron al menos un evento adverso emergente (TEAEs). Los TEAEs más frecuentes fueron hiperfosfatemia (58,5%), alopecia (49,7%) y diarrea (47,6%). Los TEAEs \geq Grado 3 se presentaron en el 68,7% de los participantes, entre ellos hipofosfatemia (14,3%), estomatitis (6,8%), artralgia (6,1%) y dolor abdominal, fatiga e hiponatremia (5,4% cada uno). Los eventos adversos graves se presentaron en el 46,3% de los participantes, entre los notificados con mayor frecuencia fueron dolor abdominal y pirexia (4,8% cada uno), colangitis (4,1%) y derrame pleural. Los EAE graves con desenlace mortal incluyeron falla de respuesta (2 participantes) y obstrucción de la vía biliar, colangitis, sepsis y derrame pleural (1 participante cada uno); el investigador no consideró que ninguno de los EAE graves con desenlace mortal estuviera relacionado con pemigatinib. Las modificaciones de la dosis de pemigatinib debidas a TEAEs incluyeron interrupciones (42,2%) y reducciones (13,6%). Los TEAEs clínicamente notables definidos por el patrocinador incluyeron hiperfosfatemia (60,5%), toxicidad de uñas (44,9%), hipofosfatemia (23,8%) y desprendimiento seroso de la retina (4,8%).

Con base en la información analizada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el estudio fase 2 tiene riesgo de sesgo por ser abierto y no controlado con resultados de calidad de vida con respuesta variable y datos de seguridad con altos porcentajes de eventos adversos severos y graves, para una

población de pacientes con estado funcional ECOG 0-1. En consecuencia, el balance beneficio/riesgo es incierto, por lo que recomienda requerir al interesado:

1. Allegar estudios clínicos adicionales con bajo riesgo de sesgo que permitan aclarar el balance beneficio/riesgo.
2. Para el estudio FIGHT-202, efectuar un análisis de calidad de vida y su correlación con los eventos adversos.
3. Explicar para el estudio FIGHT-202 el impacto del efecto de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, comparado con la historia natural de la enfermedad.

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

3.1.1.4 PEMAZYRE® 9.0 mg

Expediente : 20248060
Radicado : 20221285567
Fecha : 30/12/2022
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 9,0 mg de pemigatinib.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del

Página 48 de 739

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

receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con hierba de San Juan

Precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un efecto farmacodinámico que se prevé tras la administración de pemigatinib. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, anemia, hiperparatiroidismo secundario, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias. Se ha observado mineralización de los tejidos blandos, incluida la calcificación cutánea, calcinosis, y calcifilaxis no urémica con el tratamiento con pemigatinib.

Las recomendaciones para el tratamiento de la hiperfosfatemia incluyen la restricción de los fosfatos en la alimentación, la administración de un tratamiento para la reducción de fosfatos y la modificación de la dosis cuando sea necesario.

El tratamiento para la reducción de fosfatos fue utilizado por el 19 % de las pacientes durante el tratamiento con pemigatinib.

Hipofosfatemia

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con pemigatinib o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica.

Las reacciones de hipofosfatemia fueron \geq grado 3 en el 14,3 % de las participantes.

Ninguno de los acontecimientos fue grave ni conllevó la suspensión o reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de las participantes.

En el caso de las pacientes que presentan hiperfosfatemia o hipofosfatemia, se recomienda una supervisión y un seguimiento estrecho adicionales en lo que respecta a la desregulación de la mineralización ósea.

Desprendimiento de retina seroso

Pemigatinib puede causar reacciones de desprendimiento de retina seroso, que pueden presentarse con síntomas como visión borrosa, moscas flotantes o fotopsia. Esto puede influir de forma moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El examen oftalmológico, incluida la tomografía de coherencia óptica (TCO), debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y cada dos meses durante los primeros seis meses de tratamiento, cada tres meses después, y con carácter urgente en cualquier momento para detectar síntomas visuales. En el caso de las reacciones de desprendimiento de retina seroso, deben seguirse las directrices de modificación de la dosis.

Durante la realización del estudio clínico no hubo una supervisión periódica, incluida la TCO, para detectar un desprendimiento de retina seroso asintomático; por lo tanto, se desconoce la incidencia de desprendimiento de retina seroso asintomático con pemigatinib.

Debe prestarse especial atención a las pacientes que padecen trastornos oculares de importancia clínica como los trastornos de la retina incluidos, entre otros, la retinopatía serosa central, la degeneración macular/de la retina, la retinopatía diabética y el desprendimiento de retina anterior.

Ojo seco

Pemigatinib puede causar ojo seco. Los pacientes deben usar emolientes oculares para prevenir o tratar el ojo seco, según sea necesario.

Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de un estudio de reproducción animal, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Hay que informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto.

Página 50 de 739

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

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la última dosis.

Se debe aconsejar a las pacientes de sexo masculino con pareja de sexo femenino en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante, al menos, 1 semana después de la última dosis.

Creatinina en sangre elevada

Pemigatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina; esto puede ocurrir debido a la inhibición de los transportadores renales OCT2 y MATE1 y puede no afectar la función glomerular. En el primer ciclo, la creatinina sérica aumentó (aumento medio de 0,2 mg/dl) y alcanzó un estado estable el día 8, para luego disminuir durante las 7 días sin tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de utilizar otros marcadores de la función renal si se observan elevaciones persistentes de la creatinina sérica.

Combinación con inhibidores de la bomba de protones

Debe evitarse el uso concomitante de pemigatinib con inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis. Se debe advertir a las pacientes que eviten comer pomelo o beber zumo de pomelo mientras estén tomando pemigatinib.

Combinación con inductores potentes o moderados del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de pemigatinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Metástasis en el SNC

Dado que en el estudio no se permitieron metástasis cerebrales o del SNC no tratadas o en progreso, no se ha evaluado la eficacia en esta población y no se pueden hacer recomendaciones de dosis; sin embargo, se espera que la penetración de pemigatinib en la barrera hematoencefálica sea baja.

Anticoncepción

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, Pemazyre puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con Pemazyre que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con Pemazyre que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento.

Prueba de embarazo

Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperfosfatemia (60,5 %), alopecia (49,7 %), diarrea (47,6 %), toxicidad de las uñas (44,9 %), fatiga (43,5 %), náuseas (41,5 %), estomatitis (38,1 %), estreñimiento (36,7 %), disgeusia (36,1 %), sequedad de boca (34,0 %), artralgia (29,9 %), ojo seco (27,9 %), hipofosfatemia (23,8 %), sequedad de piel (21,8 %) y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (16,3 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron hiponatremia (2,0 %) y aumento de la creatinina en sangre (1,4 %). Ninguna reacción adversa grave dio lugar a la reducción de la dosis de pemigatinib. Una reacción adversa grave de hiponatremia (0,7 %) provocó la interrupción de la dosis. Una reacción adversa grave de aumento de la creatinina en sangre (0,7 %) provocó la suspensión de la dosis.

Las reacciones adversas graves de trastornos oculares fueron desprendimiento de retina (0,7 %), neuropatía óptica isquémica no arteriética (0,7 %) y oclusión de la arteria retiniana (0,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 4. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$) y recuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas observadas en el estudio FIGHT-202 - frecuencia notificada por la incidencia de acontecimientos surgidos durante el tratamiento.

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia, hiperfosfatemia ^a , hipofosfatemia ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Ojo seco
	Frecuentes	Desprendimiento de retina seroso ^c , queratitis punteada, visión borrosa, triquiasis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, estomatitis, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, toxicidad de las uñas ^d , alopecia, sequedad de la piel
	Frecuentes	Crecimiento capilar anormal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Creatinina en sangre elevada

^a Incluye la hiperfosfatemia y el aumento del fósforo en sangre. Consulte a continuación "Hiperfosfatemia"

^b Incluye la hipofosfatemia y la disminución del fósforo en sangre

^c Incluye el desprendimiento de retina seroso, el desprendimiento de retina, el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, el engrasamiento de la retina, el líquido subretiniano, los pliegues coriorretinianos, la cicatriz coriorretiniana y la maculopatía. Consulté a continuación "Desprendimiento de retina seroso".

^d Incluye la toxicidad de las uñas, los trastornos de las uñas, la decoloración de las uñas, la distrofia de las uñas, la hipertrofia de las uñas, las estrías de las uñas, la infección de las uñas, la onicalgia, la onicoclasia, la onicolísis, la onicomadesis, la onicomicosis y la paroniquia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia se notificó en el 60,5 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. El 27,2 % y el 0,7 % de las pacientes experimentaron hiperfosfatemia por encima de 7 mg/dl y 10 mg/dl, respectivamente. La hiperfosfatemia normalmente se desarrolla durante los primeros 15 días.

Ninguna de las reacciones fue de intensidad \geq grado 3, grave o provocó la suspensión de pemigatinib. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de las pacientes y la reducción, en el 0,7 % de las pacientes. Estos resultados sugieren que la restricción de los fosfatos en la alimentación y/o la administración de un tratamiento reductor de fosfatos junto con 1 semana sin dosis fueron estrategias eficaces para controlar este efecto de pemigatinib en el grupo diana.

Desprendimiento de retina seroso

El desprendimiento de retina seroso se produjo en el 4,8 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. Las reacciones generalmente fueron de intensidad de grado 1 o 2 (4,1 %); las reacciones \geq grado 3 y graves incluyeron desprendimiento de retina en 1 paciente (0,7 %). Dos de las reacciones adversas de desprendimiento de retina (0,7 %) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (0,7 %) provocaron la interrupción de la dosis. Ninguna de las reacciones provocó la reducción o la suspensión de la dosis.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre pemigatinib

Inhibidores potentes del CYP3A4

Un inhibidor potente del CYP3A4 (itraconazol 200 mg una vez al día) aumentó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 88 % (un IC del 90 % del 75 %, 103 %), lo cual puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas con pemigatinib.

Página 54 de 739

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

Los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 9 mg una vez al día y las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 4,5 mg una vez al día.

Inductores del CYP3A4

Un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina 600 mg una vez al día) disminuyó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 85 % (IC del 90 % del 84 %, 86 %), lo cual puede disminuir la eficacia de pemigatinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina) durante el tratamiento con pemigatinib. El uso concomitante de pemigatinib con hierba de San Juan está contraindicado. Si es necesario, deben utilizarse otros inductores enzimáticos (p. ej., efavirenz) bajo estricta vigilancia.

Inhibidores de la bomba de protones

Los cocientes de las medias geométricas de pemigatinib (IC del 90 %) para la C_{max} y el AUC fueron del 65,3 % (54,7; 78,0) y el 92,1 % (88,6; 95,8), respectivamente, cuando se administraron conjuntamente en sujetos sanos con esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en relación con pemigatinib en monoterapia. La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib. Sin embargo, en más de un tercio de las pacientes a las que se les administraron IBP se observó una reducción significativa de la exposición a pemigatinib. Deben evitarse las IBP en pacientes que reciben pemigatinib.

Antagonistas de los receptores H₂

La administración conjunta de ranitidina no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib.

Efectos de pemigatinib sobre otros medicamentos

Efecto de pemigatinib sobre los sustratos del CYP2B6 Los estudios in vitro indican que pemigatinib induce el CYP2B6. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos del CYP2B6 (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, metadona, efavirenz) puede disminuir su exposición. Se recomienda una estricta vigilancia clínica cuando se administre pemigatinib con estos medicamentos o con cualquier sustrato de la gp P que tenga un índice terapéutico estrecho.

Efecto de pemigatinib sobre los sustratos de la gp P In vitro, pemigatinib es un inhibidor de la gp P. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos de la gp P (p. ej., digoxina, dabigatran, colchicina) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, su toxicidad. La administración de pemigatinib debe separarse al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de la gp P con un índice terapéutico estrecho.

Poblaciones Especiales:

Anticoncepción en hombres y mujeres/mujeres en edad fértil

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con pemigatinib que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con pemigatinib que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento. Dado que no se ha investigado el efecto de pemigatinib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, se deben aplicar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, para evitar el embarazo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pemigatinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teniendo en cuenta los datos de los animales y la farmacología de pemigatinib, Pemazyre no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con pemigatinib. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si pemigatinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de pemigatinib sobre la fertilidad humana. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con pemigatinib. Teniendo en cuenta la

Página 56 de 739

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

farmacología de pemigatinib, no puede excluirse el efecto negativo sobre la fertilidad masculina y femenina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar por parte de un médico con autoridad prescriptora.

El estado de positividad de la fusión del FGFR2 se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con Pemazyre.

Posología

La dosis recomendada es de 13,5 mg de pemigatinib una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días sin tratamiento.

Si se omite una dosis de pemigatinib durante 4 o más horas o si se producen vómitos después de tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional y se debe reanudar la administración con la siguiente dosis programada.

El tratamiento debe continuar mientras el paciente no muestre indicios de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

En todos los pacientes, se debe iniciar una dieta baja en fosfatos cuando la concentración sérica de fosfato sea $> 5,5$ mg/dl y se debe considerar la posibilidad de añadir un tratamiento para la reducción de fosfatos cuando la concentración sea > 7 mg/dl. La dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos se debe ajustar hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7 mg/dl. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con Pemazyre o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica.

Página 57 de 739

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

Ajuste de la dosis debido a la interacción farmacológica

Uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4

Durante el tratamiento con pemigatinib, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, incluido el zumo de pomelo. Si es necesaria la administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Tratamiento de las toxicidades

Dosis	Niveles de reducción de la dosis	
	Primera	Segunda
13,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	9 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	4,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento

Se deben considerar las modificaciones o la interrupción de la dosis para el tratamiento de las toxicidades.

Los niveles de reducción de la dosis de pemigatinib se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de la dosis de pemigatinib

El tratamiento se debe interrumpir de forma permanente si el paciente es incapaz de tolerar 4,5 mg de pemigatinib una vez al día.

Las modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia

Página 58 de 739

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

Reacción adversa	Modificación de la dosis de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual.

<p>> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual, iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Se debe suspender pemigatinib si la concentración no vuelve a ser < 7 mg/dl en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento para la reducción de fosfatos. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con la misma dosis cuando la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Tras la recurrencia de la concentración sérica de fosfatos > 7 mg/dl con el tratamiento para la reducción de fosfatos, se debe reducir 1 nivel de dosis de pemigatinib.
<p>> 10 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Se debe suspender pemigatinib si la concentración sigue siendo > 10 mg/dl durante 1 semana. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con 1 nivel de dosis inferior cuando el fosfato sérico es < 7 mg/dl. Si se da una recurrencia de concentración sérica de fosfatos > 10 mg/dl tras 2 reducciones de dosis, se debe suspender pemigatinib de forma permanente.

Las modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso

Reacción adversa	Modificación de la dosis de pemigatinib
Asintomático	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Se debe realizar una supervisión según se describe en la sección 4.4.
Disminución moderada de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es de 20/40 o mejor o ≤ 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio); limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se debe reanudar pemigatinib en el siguiente nivel de dosis más bajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.
Disminución considerable de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es peor que 20/40 o > 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio hasta 20/200); limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.
Agudeza visual inferior a 20/200 en el ojo afectado; limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.

Página 61 de 739

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis de pemigatinib es la misma en las pacientes de edad avanzada que en los adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Para las pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para las pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para las pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Pemazyre se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar aproximadamente a la misma hora cada día. Los pacientes no deben machacar, masticar, romper ni disolver los comprimidos. Pemigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285567
- IPP versión Version 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285567

CONCEPTO: El interesado solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285565, IPP versión Version 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285567, para el producto pemigatinib (Pemazyre® en comprimido de 9,0 mg), para la indicación “Pemazyre en monoterapia esta indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”.

Como soporte presenta estudios preclínicos *in vitro* sobre la caracterización de pemigatinib como inhibidor selectivo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) de tirosinquinasa, otros estudios *in vivo* de farmacocinética y farmacodinamia de la actividad antitumoral en diferentes modelos animales; de igual forma estudios de toxicidad aguda de dosis repetidas, toxicidad crónica, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, con resultados de marcada pérdida de peso en animales expuestos, intolerancia a dosis mayores a 5mg/kg/día, incremento de enzimas hepáticas, displasia femoral y del esternón, pérdida embrionaria y malformaciones a dosis desde 0.1 mg/kg/día. No presenta estudios de carcinogenicidad por no ser pertinentes por el perfil del medicamento.

Como soporte clínico presenta estudios de seguridad fase 1 y 2, que evaluaron la farmacocinética, selección de dosis, tolerabilidad, farmacodinamia, seguridad,

Página 63 de 739

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

interacciones del producto, algunas condiciones especiales de pacientes, en los que se evidenciaron múltiples eventos adversos desde grado 1 a 3 entre ellos, patologías de la retina y trastorno coriorretiniano, toxicidad en uñas, hiper o hipofosfatemia,

Como estudio soporte principal de la solicitud, presenta:

Estudio de fase 2, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de INCB054828 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irreseccable con translocaciones del FGFR2 que han fracasado en terapias previas (FIGHT-202). Participaron 147 pacientes mayores de 18 años con colangiocarcinoma confirmado histológicamente, estatus genético FGF/FGFR, ECOG 0-2, entre otros. Los seleccionados fueron asignados a la cohorte A pacientes con reordenamiento o fusiones del FGFR2 (n=108), cohorte B pacientes con alteraciones FGF/FGFR distintas de reordenamientos o fusiones del FGFR2 (n=20) y cohorte C pacientes negativos para alteraciones del FGF/FGFR (n=17). La mayoría de los participantes eran menores de 65 años (68,7%), de raza blanca (70.7%) y tenían un estado funcional ECOG de 0 (40.8%) o 1 (51.7%). De acuerdo con los criterios de elegibilidad del estudio, todos los participantes tenían colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irreseccable y habían recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada/metastásica. El 88.9% de los participantes incluido el 99.1% de la cohorte A tenían colangiocarcinoma intrahepático, las metástasis extrahepáticas estuvieron en los ganglios linfáticos (54.4%) y pulmón (53.1%). El 39.4% de los pacientes habían recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer avanzado/metastásico, entre ellos, gemcitabina (99.3%), cisplatino (95.2%).

A la fecha de corte de los datos (08 de julio de 2022), la duración media de la exposición global a pemigatinib fue de 181 días (rango: 7-1554 días). Se produjeron interrupciones de dosis en el 45.6% de los participantes y reducciones de dosis en el 19,0% de los participantes. La mediana de la dosis final de pemigatinib fue de 13.5 mg (rango: 6.0-13.5 mg). En la cohorte A con la dosis de 13.5 mg/día 2 veces por semana con una semana de descanso, el objetivo primario de tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 37% (IC 95%: 27.94, 46.86). Tres participantes (2.8%) tuvieron respuestas completas y 37 participantes (34.3%) tuvieron respuestas parciales. La mediana de la duración de la respuesta (DOR) basada en la evaluación del IRC fue de 9.13 meses (IC 95%: 6.01, 14.49). La mediana de la sobrevida libre de presión (PFS) basada en la evaluación del IRC fue de 7.03 meses (IC 95%: 6.08, 10.48). La

Página 64 de 739

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

mediana de tasa de control de la enfermedad (RDC) basada en la evaluación del IRC fue del 82,4% (ICI 95%: 73.9, 89.1). La supervivencia global a la fecha de corte fue del 29.6% (32) de los pacientes de la cohorte A con una mediana de seguimiento de 42.92 meses. La mediana de la OS fue de 14.78 meses (IC 95%: 14.36, 22.93). Kaplan-Meier estima que la OS a 6 meses y 12 meses es 88.7% (IC 95% 81, 93.4) y 67.6% (IC 95% 57.7, 75.6) respectivamente. En la cohorte B el 10% (2) de los participantes estaba vivo, con una mediana de seguimiento de 47.51 meses.

En las cohortes B y C no hubo respuestas tumorales confirmadas y evaluadas por IRC, la mediana de la SLP basada en la evaluación por IRC fue de 2.10 (IC del 95%: 1.18; 4.86) y de 1,51 meses (IC del 95%: 1.38; 4.86) (IC del 95%: 1.38, 1.84), respectivamente. La mediana de RDC basada en la evaluación del IRC fue del 40,0% (IC del 95%: 19.1, 63.9) y del 17.6% (IC del 95%: 3.8, 43.4), respectivamente. La calidad de vida se evaluó mediante el EORTC QLQ-C30 y el QLQ-BIL21. Los cambios medios y medianos desde el inicio en las puntuaciones fueron variables, y no se observaron tendencias consistentes, en todas las cohortes.

Todos los participantes presentaron al menos un evento adverso emergente (TEAEs) Los TEAEs más frecuentes fueron hiperfosfatemia (58,5%), alopecia (49,7%) y diarrea (47,6%). Los TEAEs \geq Grado 3 se presentaron en el 68,7% de los participantes, entre ellos hipofosfatemia (14,3%), estomatitis (6,8%), artralgia (6,1%) y dolor abdominal, fatiga e hiponatremia (5,4% cada uno). Los eventos adversos graves se presentaron en el 46,3% de los participantes, entre los notificados con mayor frecuencia fueron dolor abdominal y pirexia (4,8% cada uno), colangitis (4,1%) y derrame pleural. Los EAE graves con desenlace mortal incluyeron falla de respuesta (2 participantes) y obstrucción de la vía biliar, colangitis, sepsis y derrame pleural (1 participante cada uno); el investigador no consideró que ninguno de los EAE graves con desenlace mortal estuviera relacionado con pemigatinib. Las modificaciones de la dosis de pemigatinib debidas a TEAEs incluyeron interrupciones (42,2%) y reducciones (13,6%). Los TEAEs clínicamente notables definidos por el patrocinador incluyeron hiperfosfatemia (60,5%), toxicidad de uñas (44,9%), hipofosfatemia (23,8%) y desprendimiento seroso de la retina (4,8%).

Con base en la información analizada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el estudio fase 2 tiene riesgo de sesgo por ser abierto y no controlado con resultados de calidad de vida con respuesta variable y datos de seguridad con altos porcentajes de eventos adversos severos y graves, para una

población de pacientes con estado funcional ECOG 0-1. En consecuencia, el balance beneficio/riesgo es incierto, por lo que recomienda requerir al interesado:

1. Allegar estudios clínicos adicionales con bajo riesgo de sesgo que permitan aclarar el balance beneficio/riesgo.
2. Para el estudio FIGHT-202, efectuar un análisis de calidad de vida y su correlación con los eventos adversos.
3. Explicar para el estudio FIGHT-202 el impacto del efecto de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, comparado con la historia natural de la enfermedad.

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

3.1.1.5 PEMAZYRE® 13.5 mg

Expediente : 20248070
Radicado : 20221285568
Fecha : 30/12/2022
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 13,5 mg de pemigatinib.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

Página 66 de 739

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con hierba de San Juan

Precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un efecto farmacodinámico que se prevé tras la administración de pemigatinib. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, anemia, hiperparatiroidismo secundario, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias. Se ha observado mineralización de los tejidos blandos, incluida la calcificación cutánea, calcinosis, y calcifilaxis no urémica con el tratamiento con pemigatinib.

Las recomendaciones para el tratamiento de la hiperfosfatemia incluyen la restricción de los fosfatos en la alimentación, la administración de un tratamiento para la reducción de fosfatos y la modificación de la dosis cuando sea necesario.

El tratamiento para la reducción de fosfatos fue utilizado por el 19 % de las pacientes durante el tratamiento con pemigatinib.

Hipofosfatemia

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con pemigatinib o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica.

Las reacciones de hipofosfatemia fueron \geq grado 3 en el 14,3 % de las participantes.

Ninguno de los acontecimientos fue grave ni conllevó la suspensión o reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de las participantes.

Página 67 de 739

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

En el caso de las pacientes que presentan hiperfosfatemia o hipofosfatemia, se recomienda una supervisión y un seguimiento estrecho adicionales en lo que respecta a la desregulación de la mineralización ósea.

Desprendimiento de retina seroso

Pemigatinib puede causar reacciones de desprendimiento de retina seroso, que pueden presentarse con síntomas como visión borrosa, moscas flotantes o fotopsia. Esto puede influir de forma moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El examen oftalmológico, incluida la tomografía de coherencia óptica (TCO), debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y cada dos meses durante los primeros seis meses de tratamiento, cada tres meses después, y con carácter urgente en cualquier momento para detectar síntomas visuales. En el caso de las reacciones de desprendimiento de retina seroso, deben seguirse las directrices de modificación de la dosis.

Durante la realización del estudio clínico no hubo una supervisión periódica, incluida la TCO, para detectar un desprendimiento de retina seroso asintomático; por lo tanto, se desconoce la incidencia de desprendimiento de retina seroso asintomática con pemigatinib.

Debe prestarse especial atención a las pacientes que padecen trastornos oculares de importancia clínica como los trastornos de la retina incluidos, entre otros, la retinopatía serosa central, la degeneración macular/de la retina, la retinopatía diabética y el desprendimiento de retina anterior.

Ojo seco

Pemigatinib puede causar ojo seco. Los pacientes deben usar emolientes oculares para prevenir o tratar el ojo seco, según sea necesario.

Toxicidad embrionaria

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de un estudio de reproducción animal, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Hay que informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la última dosis.

Se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con pareja de sexo femenino en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante, al menos, 1 semana después de la última dosis.

Creatinina en sanare elevada

Pemigatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina; esto puede ocurrir debido a la inhibición de los transportadores renales OCT2 y MATE1 y puede no afectar la función glomerular. En el primer ciclo, la creatinina sérica aumentó (aumento medio de 0,2 mg/dl) y alcanzó un estado estable el día 8, para luego disminuir durante las 7 días sin tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de utilizar otros marcadores de la función renal si se observan elevaciones persistentes de la creatinina sérica.

Combinación con inhibidores de la bomba de protones

Debe evitarse el uso concomitante de pemigatinib con inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis. Se debe advertir a las pacientes que eviten comer pomelo o beber zumo de pomelo mientras estén tomando pemigatinib.

Combinación con inductores potentes o moderados del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de pemigatinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Metástasis en el SNC

Dado que en el estudio no se permitieron metástasis cerebrales o del SNC no tratadas o en progreso, no se ha evaluado la eficacia en esta población y no se pueden hacer recomendaciones de dosis; sin embargo, se espera que la penetración de pemigatinib en la barrera hematoencefálica sea baja.

Anticoncepción

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, Pemazyre puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con Pemazyre que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con Pemazyre que no

engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento.

Prueba de embarazo

Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperfosfatemia (60,5 %), alopecia (49,7 %), diarrea (47,6 %), toxicidad de las uñas (44,9 %), fatiga (43,5 %), náuseas (41,5 %), estomatitis (38,1 %), estreñimiento (36,7 %), disgeusia (36,1 %), sequedad de boca (34,0 %), artralgia (29,9 %), ojo seco (27,9 %), hipofosfatemia (23,8 %), sequedad de piel (21,8 %) y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (16,3 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron hiponatremia (2,0 %) y aumento de la creatinina en sangre (1,4 %). Ninguna reacción adversa grave dio lugar a la reducción de la dosis de pemigatinib. Una reacción adversa grave de hiponatremia (0,7 %) provocó la interrupción de la dosis. Una reacción adversa grave de aumento de la creatinina en sangre (0,7 %) provocó la suspensión de la dosis.

Las reacciones adversas graves de trastornos oculares fueron desprendimiento de retina (0,7 %), neuropatía óptica isquémica no arterítica (0,7 %) y oclusión de la arteria retiniana (0,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 4. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$) y recuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas observadas en el estudio FIGHT-202 - frecuencia notificada por la incidencia de acontecimientos surgidos durante el tratamiento.

Página 70 de 739

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

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia, hiperfosfatemia ^a , hipofosfatemia ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Ojo seco
	Frecuentes	Desprendimiento de retina seroso ^c , queratitis punteada, visión borrosa, triquiasis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, estomatitis, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, toxicidad de las uñas ^d , alopecia, sequedad de la piel
	Frecuentes	Crecimiento capilar anormal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Creatinina en sangre elevada

^a Incluye la hiperfosfatemia y el aumento del fósforo en sangre. Consulte a continuación "Hiperfosfatemia"

^b Incluye la hipofosfatemia y la disminución del fósforo en sangre

^c Incluye el desprendimiento de retina seroso, el desprendimiento de retina, el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, el engrosamiento de la retina, el líquido subretiniano, los pliegues coriorretinianos, la cicatriz coriorretiniana y la maculopatía. Consulte a continuación "Desprendimiento de retina serosa".

^d Incluye la toxicidad de las uñas, los trastornos de las uñas, la decoloración de las uñas, la distrofia de las uñas, la hipertrofia de las uñas, las estrías de las uñas, la infección de las uñas, la onicalgia, la onicoclasia, la onicolisis, la onicomadesis, la onicomicosis y la paroniquia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Página 71 de 739

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

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia se notificó en el 60,5 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. El 27,2 % y el 0,7 % de las pacientes experimentaron hiperfosfatemia por encima de 7 mg/dl y 10 mg/dl, respectivamente. La hiperfosfatemia normalmente se desarrolla durante los primeros 15 días.

Ninguna de las reacciones fue de intensidad \geq grado 3, grave o provocó la suspensión de pemigatinib. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de las pacientes y la reducción, en el 0,7 % de las pacientes. Estos resultados sugieren que la restricción de los fosfatos en la alimentación y/o la administración de un tratamiento reductor de fosfatos junto con 1 semana sin dosis fueron estrategias eficaces para controlar este efecto de pemigatinib en el grupo diana.

Desprendimiento de retina seroso

El desprendimiento de retina seroso se produjo en el 4,8 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. Las reacciones generalmente fueron de intensidad de grado 1 o 2 (4,1 %); las reacciones \geq grado 3 y graves incluyeron desprendimiento de retina en 1 paciente (0,7 %). Dos de las reacciones adversas de desprendimiento de retina (0,7 %) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (0,7 %) provocaron la interrupción de la dosis. Ninguna de las reacciones provocó la reducción o la suspensión de la dosis.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre pemigatinib

Inhibidores potentes del CYP3A4

Un inhibidor potente del CYP3A4 (itraconazol 200 mg una vez al día) aumentó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 88 % (un IC del 90 % del 75 %, 103 %), lo cual puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas con pemigatinib.

Los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 9 mg una vez al día y las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 4,5 mg una vez al día.

Inductores del CYP3A4

Un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina 600 mg una vez al día) disminuyó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 85 % (IC del 90 % del 84 %, 86 %), lo cual puede disminuir la eficacia de pemigatinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina) durante el tratamiento con pemigatinib. El uso concomitante de pemigatinib con hierba de San Juan está contraindicado. Si es necesario, deben utilizarse otros inductores enzimáticos (p. ej., efavirenz) bajo estricta vigilancia.

Inhibidores de la bomba de protones

Los cocientes de las medias geométricas de pemigatinib (IC del 90 %) para la C_{max} y el AUC fueron del 65,3 % (54,7; 78,0) y el 92,1 % (88,6; 95,8), respectivamente, cuando se administraron conjuntamente en sujetos sanos con esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en relación con pemigatinib en monoterapia. La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib. Sin embargo, en más de un tercio de las pacientes a las que se les administraron IBP se observó una reducción significativa de la exposición a pemigatinib. Deben evitarse las IBP en pacientes que reciben pemigatinib.

Antagonistas de los receptores H₂

La administración conjunta de ranitidina no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib.

Efectos de pemigatinib sobre otros medicamentos

Efecto de pemigatinib sobre los sustratos del CYP2B6 Los estudios in vitro indican que pemigatinib induce el CYP2B6. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos del CYP2B6 (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, metadona, efavirenz) puede disminuir su exposición. Se recomienda una estricta vigilancia clínica cuando se administre pemigatinib con estos medicamentos o con cualquier sustrato de la gp P que tenga un índice terapéutico estrecho.

Efecto de pemigatinib sobre los sustratos de la gp P In vitro, pemigatinib es un inhibidor de la gp P. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos de la gp P (p. ej., digoxina, dabigatran, colchicina) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, su toxicidad. La administración de pemigatinib debe separarse al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de la gp P con un índice terapéutico estrecho.

Poblaciones Especiales:

Página 73 de 739

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

Anticoncepción en hombres y mujeres/mujeres en edad fértil

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con pemigatinib que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con pemigatinib que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento. Dado que no se ha investigado el efecto de pemigatinib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, se deben aplicar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, para evitar el embarazo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pemigatinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teniendo en cuenta los datos de los animales y la farmacología de pemigatinib, Pemazyre no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con pemigatinib. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si pemigatinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de pemigatinib sobre la fertilidad humana. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con pemigatinib. Teniendo en cuenta la farmacología de pemigatinib, no puede excluirse el efecto negativo sobre la fertilidad masculina y femenina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Página 74 de 739

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

El tratamiento se debe iniciar por parte de un médico con autoridad prescriptora.

El estado de positividad de la fusión del FGFR2 se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con Pemazyre.

Posología

La dosis recomendada es de 13,5 mg de pemigatinib una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días sin tratamiento.

Si se omite una dosis de pemigatinib durante 4 o más horas o si se producen vómitos después de tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional y se debe reanudar la administración con la siguiente dosis programada.

El tratamiento debe continuar mientras el paciente no muestre indicios de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

En todos los pacientes, se debe iniciar una dieta baja en fosfatos cuando la concentración sérica de fosfato sea $> 5,5$ mg/dl y se debe considerar la posibilidad de añadir un tratamiento para la reducción de fosfatos cuando la concentración sea > 7 mg/dl. La dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos se debe ajustar hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7 mg/dl. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con Pemazyre o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica.

Ajuste de la dosis debido a la interacción farmacológica

Uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4

Durante el tratamiento con pemigatinib, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, incluido el zumo de pomelo. Si es necesaria la administración

Página 75 de 739

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

conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Tratamiento de las toxicidades

Dosis	Niveles de reducción de la dosis	
	Primera	Segunda
13,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	9 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	4,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento

Se deben considerar las modificaciones o la interrupción de la dosis para el tratamiento de las toxicidades.

Los niveles de reducción de la dosis de pemigatinib se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de la dosis de pemigatinib

El tratamiento se debe interrumpir de forma permanente si el paciente es incapaz de tolerar 4,5 mg de pemigatinib una vez al día.

Las modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia

Reacción adversa	Modificación de la dosis de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual.

<p>> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual, iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Se debe suspender pemigatinib si la concentración no vuelve a ser < 7 mg/dl en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento para la reducción de fosfatos. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con la misma dosis cuando la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Tras la recurrencia de la concentración sérica de fosfatos > 7 mg/dl con el tratamiento para la reducción de fosfatos, se debe reducir 1 nivel de dosis de pemigatinib.
<p>> 10 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser < 7 mg/dl. Se debe suspender pemigatinib si la concentración sigue siendo > 10 mg/dl durante 1 semana. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con 1 nivel de dosis inferior cuando el fosfato sérico es < 7 mg/dl. Si se da una recurrencia de concentración sérica de fosfatos > 10 mg/dl tras 2 reducciones de dosis, se debe suspender pemigatinib de forma permanente.

Las modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso

Reacción adversa	Modificación de la dosis de pemigatinib
Asintomático	<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Se debe realizar una supervisión según se describe en la sección 4.4.
Disminución moderada de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es de 20/40 o mejor o ≤ 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio); limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se debe reanudar pemigatinib en el siguiente nivel de dosis más bajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.
Disminución considerable de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es peor que 20/40 o > 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio hasta 20/200); limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.
Agudeza visual inferior a 20/200 en el ojo afectado; limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo. Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.

Página 78 de 739

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis de pemigatinib es la misma en las pacientes de edad avanzada que en los adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Para las pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para las pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para las pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis de las pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de las pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Pemazyre se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar aproximadamente a la misma hora cada día. Los pacientes no deben machacar, masticar, romper ni disolver los comprimidos. Pemigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285568
- IPP versión Version 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285568

CONCEPTO: El interesado solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto versión 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285565, IPP versión Version 01 basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221285568, para el producto pemigatinib (Pemazyre® en comprimido de 13,5 mg), para la indicación “Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”.

Como soporte presenta estudios preclínicos *in vitro* sobre la caracterización de pemigatinib como inhibidor selectivo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) de tirosinquinasa, otros estudios *in vivo* de farmacocinética y farmacodinamia de la actividad antitumoral en diferentes modelos animales; de igual forma estudios de toxicidad aguda de dosis repetidas, toxicidad crónica, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, con resultados de marcada pérdida de peso en animales expuestos, intolerancia a dosis mayores a 5mg/kg/día, incremento de enzimas hepáticas, displasia femoral y del esternón, pérdida embrionaria y malformaciones a dosis desde 0.1 mg/kg/día. No presenta estudios de carcinogenicidad por no ser pertinentes por el perfil del medicamento.

Como soporte clínico presenta estudios de seguridad fase 1 y 2, que evaluaron la farmacocinética, selección de dosis, tolerabilidad, farmacodinamia, seguridad,

Página 80 de 739

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

interacciones del producto, algunas condiciones especiales de pacientes, en los que se evidenciaron múltiples eventos adversos desde grado 1 a 3 entre ellos, patologías de la retina y trastorno coriorretiniano, toxicidad en uñas, hiper o hipofosfatemia,

Como estudio soporte principal de la solicitud, presenta:

Estudio de fase 2, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de INCB054828 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irresecable con translocaciones del FGFR2 que han fracasado en terapias previas (FIGHT-202). Participaron 147 pacientes mayores de 18 años con colangiocarcinoma confirmado histológicamente, estatus genético FGF/FGFR, ECOG 0-2, entre otros. Los seleccionados fueron asignados a la cohorte A pacientes con reordenamiento o fusiones del FGFR2 (n=108), cohorte B pacientes con alteraciones FGF/FGFR distintas de reordenamientos o fusiones del FGFR2 (n=20) y cohorte C pacientes negativos para alteraciones del FGF/FGFR (n=17). La mayoría de los participantes eran menores de 65 años (68,7%), de raza blanca (70.7%) y tenían un estado funcional ECOG de 0 (40.8%) o 1 (51.7%). De acuerdo con los criterios de elegibilidad del estudio, todos los participantes tenían colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irresecable y habían recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada/metastásica. El 88.9% de los participantes incluido el 99.1% de la cohorte A tenían colangiocarcinoma intrahepático, las metástasis extrahepáticas estuvieron en los ganglios linfáticos (54.4%) y pulmón (53.1%). El 39.4% de los pacientes habían recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer avanzado/metastásico, entre ellos, gemcitabina (99.3%), cisplatino (95.2%).

A la fecha de corte de los datos (08 de julio de 2022), la duración media de la exposición global a pemigatinib fue de 181 días (rango: 7-1554 días). Se produjeron interrupciones de dosis en el 45.6% de los participantes y reducciones de dosis en el 19,0% de los participantes. La mediana de la dosis final de pemigatinib fue de 13.5 mg (rango: 6.0-13.5 mg). En la cohorte A con la dosis de 13.5 mg/día 2 veces por semana con una semana de descanso, el objetivo primario de tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 37% (IC 95%: 27.94, 46.86). Tres participantes (2.8%) tuvieron respuestas completas y 37 participantes (34.3%) tuvieron respuestas parciales. La mediana de la duración de la respuesta (DOR) basada en la evaluación del IRC fue de 9.13 meses (IC 95%: 6.01, 14.49). La mediana de la sobrevida libre de presión (PFS) basada en la evaluación del IRC fue de 7.03 meses (IC 95%: 6.08, 10.48). La

Página 81 de 739

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

mediana de tasa de control de la enfermedad (RDC) basada en la evaluación del IRC fue del 82,4% (ICI 95%: 73.9, 89.1). La sobrevida global a la fecha de corte fue del 29.6% (32) de los pacientes de la cohorte A con una mediana de seguimiento de 42.92 meses. La mediana de la OS fue de 14.78 meses (IC 95%: 14.36, 22.93). Kaplan-Meier estima que la OS a 6 meses y 12 meses es 88.7% (IC 95% 81, 93.4) y 67.6% (IC 95% 57.7, 75.6) respectivamente. En la cohorte B el 10% (2) de los participantes estaba vivo, con una mediana de seguimiento de 47.51 meses.

En las cohortes B y C no hubo respuestas tumorales confirmadas y evaluadas por IRC, la mediana de la SLP basada en la evaluación por IRC fue de 2.10 (IC del 95%: 1.18; 4.86) y de 1,51 meses (IC del 95%: 1.38; 4.86) (IC del 95%: 1.38, 1.84), respectivamente. La mediana de RDC basada en la evaluación del IRC fue del 40,0% (IC del 95%: 19.1, 63.9) y del 17.6% (IC del 95%: 3.8, 43.4), respectivamente. La calidad de vida se evaluó mediante el EORTC QLQ-C30 y el QLQ-BIL21. Los cambios medios y medianos desde el inicio en las puntuaciones fueron variables, y no se observaron tendencias consistentes, en todas las cohortes.

Todos los participantes presentaron al menos un evento adverso emergente (TEAEs) Los TEAEs más frecuentes fueron hiperfosfatemia (58,5%), alopecia (49,7%) y diarrea (47,6%). Los TEAEs \geq Grado 3 se presentaron en el 68,7% de los participantes, entre ellos hipofosfatemia (14,3%), estomatitis (6,8%), artralgia (6,1%) y dolor abdominal, fatiga e hiponatremia (5,4% cada uno). Los eventos adversos graves se presentaron en el 46,3% de los participantes, entre los notificados con mayor frecuencia fueron dolor abdominal y pirexia (4,8% cada uno), colangitis (4,1%) y derrame pleural. Los EAE graves con desenlace mortal incluyeron falla de respuesta (2 participantes) y obstrucción de la vía biliar, colangitis, sepsis y derrame pleural (1 participante cada uno); el investigador no consideró que ninguno de los EAE graves con desenlace mortal estuviera relacionado con pemigatinib. Las modificaciones de la dosis de pemigatinib debidas a TEAEs incluyeron interrupciones (42,2%) y reducciones (13,6%). Los TEAEs clínicamente notables definidos por el patrocinador incluyeron hiperfosfatemia (60,5%), toxicidad de uñas (44,9%), hipofosfatemia (23,8%) y desprendimiento seroso de la retina (4,8%).

Con base en la información analizada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el estudio fase 2 tiene riesgo de sesgo por ser abierto y no controlado con resultados de calidad de vida con respuesta variable y datos de seguridad con altos porcentajes de eventos adversos severos y graves, para una

población de pacientes con estado funcional ECOG 0-1. En consecuencia, el balance beneficio/riesgo es incierto, por lo que recomienda requerir al interesado:

1. Allegar estudios clínicos adicionales con bajo riesgo de sesgo que permitan aclarar el balance beneficio/riesgo.
2. Para el estudio FIGHT-202, efectuar un análisis de calidad de vida y su correlación con los eventos adversos.
3. Explicar para el estudio FIGHT-202 el impacto del efecto de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, comparado con la historia natural de la enfermedad.

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

3.1.1.6 SOTYKTU® Tabletas Recubiertas

Expediente : 20242658
Radicado : 20221273139
Fecha : 22/12/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Deucravacitinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

SOTYKTU está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Página 83 de 739

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

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de SOTYKTU en combinación con otros inmunosupresores potentes.

Contraindicaciones:

SOTYKTU está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a deucravacitinib o a cualquiera de los excipientes de SOTYKTU

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, en pacientes que recibieron SOTYKTU. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, instituya la terapia adecuada y suspenda SOTYKTU [consulte Reacciones Adversas].

Infecciones

SOTYKTU puede aumentar el riesgo de infecciones.

Se han informado infecciones graves en pacientes con psoriasis que recibieron SOTYKTU. Las infecciones graves más comunes informadas con SOTYKTU incluyeron neumonía y COVID-19 [consulte Reacciones Adversas].

Evite el uso de SOTYKTU en pacientes con una infección activa o grave.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar SOTYKTU en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a la tuberculosis
- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a las infecciones.

Monitoree de cerca a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SOTYKTU. El paciente que desarrolle

Página 84 de 739

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

una nueva infección durante el tratamiento con SOTYKTU debe someterse a pruebas de diagnóstico de forma rápida y completa; debe iniciarse una terapia antimicrobiana apropiada; y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Interrumpa SOTYKTU si el paciente desarrolla una infección grave. No reanude SOTYKTU hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Reactivación Viral

Se informó reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) en ensayos clínicos con SOTYKTU. En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones por herpes simple en 17 pacientes (6.8 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo.

Se notificó herpes zóster multidermatomal en un paciente inmunocompetente que recibió SOTYKTU.

Durante los ensayos PSO-1, PSO-2 y el de extensión de etiqueta abierta (OLE, por sus siglas en inglés) en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, la mayoría de los pacientes que informaron eventos de herpes zóster mientras recibían SOTYKTU tenían menos de 50 años de edad.

Se desconoce el impacto de SOTYKTU en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con pruebas de detección positivas para hepatitis B o C, o hepatitis B crónica, o hepatitis C no tratada fueron excluidos de los ensayos clínicos. Considere realizar pruebas de detección de hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación de acuerdo con las guías clínicas antes y durante la terapia con SOTYKTU. Si se presentan signos de reactivación, consulte con un especialista en hepatitis. No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa.

Tuberculosis

En los ensayos clínicos, de 4 pacientes con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados con SOTYKTU y recibieron la profilaxis antituberculosa adecuada, ninguno desarrolló tuberculosis activa (durante el seguimiento medio de 34 semanas). Un paciente, que no tenía tuberculosis latente, desarrolló tuberculosis activa después de recibir 54 semanas de SOTYKTU.

Evalúe a los pacientes en busca de infección latente por tuberculosis y activa antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. No administre SOTYKTU a pacientes con tuberculosis activa. Inicie el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar SOTYKTU.

Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar SOTYKTU en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Supervise a los pacientes que reciben SOTYKTU para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante el tratamiento.

Neoplasias Malignas, Incluidos Linfomas

Se observaron neoplasias malignas, incluidos linfomas, en los ensayos clínicos con SOTYKTU [consulte Reacciones Adversas].

Considere los beneficios y riesgos individuales para cada paciente antes de iniciar o continuar la terapia con SOTYKTU, particularmente en pacientes con una neoplasia maligna conocida (distinta de cáncer de piel no melanómico tratado con éxito) y en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna durante el tratamiento con SOTYKTU.

Rabdomiólisis y CPK Elevada

Se informaron casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con SOTYKTU, que causaron la interrupción o discontinuación de la dosis de SOTYKTU.

El tratamiento con SOTYKTU se asoció con una mayor incidencia de elevación asintomática de creatina fosfoquinasa (CPK) y rabdomiólisis en comparación con el tratamiento con placebo. Discontinúe SOTYKTU si se presentan niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre [consulte Reacciones Adversas].

Anomalías de Laboratorio

Elevaciones de triglicéridos: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con aumentos en los niveles de triglicéridos. No se ha determinado el efecto de este parámetro elevado sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Evalúe periódicamente los triglicéridos

séricos de acuerdo con las guías clínicas para hiperlipidemia mientras los pacientes estén recibiendo tratamiento con SOTYKTU. Maneje a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para el manejo de la hiperlipidemia [consulte Reacciones Adversas].

Elevaciones de enzimas hepáticas: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento con placebo. Se informaron elevaciones de transaminasas hepáticas en suero ≥ 3 veces el límite superior del rango normal (ULN) en pacientes tratados con SOTYKTU. Evalúe las enzimas hepáticas en condición basal y posteriormente en pacientes con enfermedad hepática conocida o sospechada de acuerdo con el manejo de rutina del paciente. Si se producen aumentos de las enzimas hepáticas relacionados con el tratamiento y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, interrumpa SOTYKTU hasta que se descarte un diagnóstico de lesión hepática [consulte Reacciones Adversas].

Inmunizaciones

Antes de iniciar terapia con SOTYKTU, considere completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías de inmunización actuales, incluida la vacunación profiláctica contra el herpes zóster. Evite el uso de vacunas de virus vivos en pacientes tratados con SOTYKTU. No se ha evaluado la respuesta a vacunas de virus vivos o atenuadas.

Riesgos potenciales relacionados con la inhibición de JAK

No se sabe si la inhibición de TYK2 puede estar asociada con las reacciones adversas observadas o potenciales de la inhibición de Janus quinasa (JAK). En un gran ensayo clínico, aleatorizado, de seguridad post comercialización en Artritis reumatoidea (AR), de un inhibidor de la JAK se observaron tasas más altas de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte súbita de origen cardiovascular, eventos adversos cardiovasculares graves, trombosis general, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en pacientes de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. SOTYKTU no está aprobado para su uso en AR.

Reacciones adversas:

Página 87 de 739

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

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Infecciones [consulte Advertencias y Precauciones]
- Neoplasias malignas, incluidos linfomas [consulte Advertencias y Precauciones]
- Anomalías de laboratorio [consulte Advertencias y Precauciones]

Experiencia en Ensayos Clínicos

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

La seguridad de SOTYKTU se evaluó en dos ensayos controlados con placebo y con agente activo (PSO-1 y PSO-2) y en un ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron el PSO-1 o el PSO-2 [consulte Estudios Clínicos]. En estos ensayos clínicos, un total de 1519 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia recibieron SOTYKTU 6 mg por vía oral una vez al día. De estos, 1141 pacientes estuvieron expuestos a SOTYKTU durante al menos un año.

En los ensayos PSO-1 y PSO-2, 1681 pacientes fueron aleatorizados para recibir SOTYKTU 6 mg (840 pacientes), placebo (419 pacientes) o apremilast 30 mg dos veces al día (422 pacientes). Todos los pacientes aleatorizados al placebo cambiaron a SOTYKTU en la Semana 16. Todos los demás pacientes permanecieron en su grupo de tratamiento original hasta la Semana 24, momento en el cual los pacientes podían continuar con el mismo tratamiento o cambiar a SOTYKTU o placebo. La edad promedio de los pacientes fue de 47 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (87%) y sexo masculino (67%).

En el período controlado con placebo de 16 semanas de los ensayos clínicos combinados (PSO-1 y PSO-2), la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes que recibieron SOTYKTU fue del 2.4%, en comparación con el 3.8% para el placebo.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes en el grupo de SOTYKTU y en una tasa más alta que en el grupo del placebo durante el período controlado de 16 semanas.

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en \geq 1% de los Pacientes con Psoriasis en Placas en el Grupo de SOTYKTU y con más Frecuencia que en el Grupo del Placebo en los Ensayos PSO-1 y PSO-2 Hasta la Semana 16

Reacción adversa	SOTYKTU 6 mg una vez al día N=840 n (%)	Placebo N=419 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	161 (19.2)	62 (14.8)
Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (CPK)	23 (2.7)	5 (1.2)
Herpes simple ^b	17 (2.0)	1 (0.2)
Úlceras en la boca ^c	16 (1.9)	0 (0.0)
Foliculitis	14 (1.7)	0 (0.0)
Acné ^d	12 (1.4)	1 (0.2)

^aIncluye infección de vías respiratorias superiores (viral, bacteriana y no especificada), nasofaringitis, faringitis (incluida viral, estreptocócica y no especificada), sinusitis (incluida aguda, viral, bacteriana), rinitis, rinotraqueítis, traqueítis, laringitis y amigdalitis (incluida bacteriana, estreptocócica).

^bIncluye herpes oral, herpes genital, herpes simple e infección por virus del herpes.

^cIncluye ulceración de la boca, úlcera aftosa, ulceración de la lengua y estomatitis.

^dIncluye acné, acné quístico y dermatitis acneiforme.

Las reacciones adversas que ocurrieron en < 1% de los pacientes del grupo de SOTYKTU fueron por herpes zóster.

Reacciones Adversas Específicas

Se informan las tasas de incidencia ajustadas por exposición para todas las reacciones adversas que se presentan a continuación.

Infecciones

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se produjeron infecciones en el 29% del grupo de SOTYKTU (116 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 22% del grupo del placebo (83.7 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de las infecciones no fueron serias, registraron una gravedad de leve a moderada, y no condujeron a la discontinuación de SOTYKTU.

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones serias en 5 pacientes (2.0 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Las infecciones serias más comunes reportadas durante el período de tratamiento de 52 semanas fueron neumonía y COVID-19.

Neoplasias Malignas

Durante el período de tratamiento de 0 a 52 semanas de los dos ensayos clínicos, PSO-1 y PSO-2 (exposición total de 986 pacientes-año con SOTYKTU), se informaron neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en 3 pacientes tratados con SOTYKTU (0.3 por cada 100 pacientes-año), incluidos casos únicos de cada uno de cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y linfoma después de 24, 32 y 25 semanas de tratamiento, respectivamente.

Durante el PSO-1, el PSO-2 y el ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, un total de 3 pacientes (0.1 por cada 100 pacientes-año) desarrollaron linfoma mientras recibían SOTYKTU después de 25, 77 y 98 semanas de tratamiento.

Anomalías de Laboratorio

Creatina Fosfoquinasa (CPK)

En el período de 16 semanas controlado con placebo, se notificó un aumento de CPK (incluido de Grado 4) en 23 pacientes (9.3 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 5 pacientes (4.1 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se observaron eventos de aumento de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces el ULN en pacientes tratados con SOTYKTU [consulte Advertencias y Precauciones]. En el período controlado con placebo de 16 semanas:

- Se informaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en 9 pacientes (3.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.
- Se informaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en 13 pacientes (5.2 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (GFR)

En el período controlado con placebo de 16 semanas en pacientes que tenían insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min) en condición basal, se notificó una disminución de la GFR en 4 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo. Dos de los pacientes tratados con deucravacitinib tuvieron un empeoramiento de la proteinuria basal.

Elevaciones de Lípidos

La media de triglicéridos aumentó en 10.3 mg/dL durante el período de tratamiento de 16 semanas en pacientes tratados con SOTYKTU y en 9.1 mg/dL durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Seguridad Hasta la Semana 52

En el PSO-1 y el PSO-2, la tasa de incidencia de reacciones adversas ajustada por exposición en pacientes tratados con SOTYKTU desde la Semana 0 hasta la Semana 52 que no cambiaron de tratamiento no aumentó en comparación con la tasa observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Interacciones:

Ensayos Clínicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de deucravacitinib cuando se administró junto con los siguientes fármacos: ciclosporina (inhibidor doble de Pgp/BCRP), fluvoxamina (inhibidor de CYP1A2), ritonavir (inductor de CYP1A2), diflunisal (inhibidor de UGT 1A9), pirimetamina (inhibidor de OCT1), famotidina (antagonista del receptor H2) o rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes fármacos cuando se administraron junto con deucravacitinib: rosuvastatina, metotrexato, micofenolato mofetilo (MMF) y anticonceptivos orales (acetato de noretindrona y etinilestradiol).

Estudios in Vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Deucravacitinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. Deucravacitinib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Enzimas carboxilesterasa (CES): Deucravacitinib no es un inhibidor de CES2.

Enzimas uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT): Deucravacitinib no es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Sistemas de transporte: Deucravacitinib es un sustrato de Pgp, BCRP y OCT1, pero no de OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2K. Deucravacitinib es un inhibidor de BCRP y OATP1B3, pero no de Pgp, OATP1B1, NTCP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles de los informes de casos sobre el uso de SOTYKTU durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos sobre el desarrollo embrionofetal con la administración oral de deucravacitinib a ratas y conejos durante la organogénesis en dosis que eran al menos 91 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 6 mg una vez al día (ver Datos).

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Informe los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de Bristol-Myers Squibb Company llamando al 01800-5181061.

Datos

Datos en Animales

Deucravacitinib se administró por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 5, 15 o 75 mg/kg/día a ratas y de 1, 3 o 10 mg/kg/día a conejos. Deucravacitinib no se asoció con letalidad embrionofetal ni con malformaciones fetales en ninguna de las especies. Estas dosis dieron como resultado exposiciones maternas (AUC) que fueron 266 veces (rata) o 91 veces (conejo) mayores que la exposición a la MRHD.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró deucravacitinib por vía oral desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20, en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg/día. Con 50 mg/kg/día, las crías F1 tuvieron ganancias de peso corporal reducidas durante el período previo al destete. Después del destete, los pesos corporales de las crías F1 afectadas se normalizaron gradualmente a los niveles de control. No se observaron efectos maternos con 50 mg/kg/día (110 veces la MRHD según la comparación del AUC). No se observaron efectos relacionados con deucravacitinib en el desarrollo posnatal, el comportamiento neurológico o el desempeño reproductivo de la cría en dosis de hasta 15 mg/kg/día (19 veces la MRHD según la comparación del AUC).

Lactancia

Página 93 de 739

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

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de deucravacitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Deucravacitinib está presente en la leche de rata. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche humana (ver Datos). Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de SOTYKTU por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de SOTYKTU o de la afección materna subyacente.

Datos

Datos en Animales

Se administró una dosis oral única de 5 mg/kg de deucravacitinib radiomarcado a ratas lactantes (días 8 a 12 posparto). Deucravacitinib y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas lactantes.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

De los 1519 pacientes con psoriasis en placas tratados con SOTYKTU, 152 (10%) tenían 65 años o más, y 21 (1.4%) tenían 75 años o más.

Durante el período de las Semanas 0 a 16, para aquellos pacientes que recibieron SOTYKTU sin cambiar de brazo de tratamiento (80 pacientes \geq 65 años, incluidos 12 pacientes \geq 75 años), hubo una tasa más alta de reacciones adversas serias en general, incluidas infecciones serias, y discontinuaciones debido a reacciones adversas en comparación con los adultos más jóvenes.

No se han observado diferencias generales en la eficacia de SOTYKTU entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que reciben diálisis [consulte Farmacología].

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) [consulte Reacciones Adversas) y Farmacología Clínica].

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de SOTYKTU es de 6 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. No corte, ni triture o mastique las tabletas recubiertas.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Marzo de 2022, allegados mediante radicado 20221273139

Página 95 de 739

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

-IPP Versión Marzo de 2022, allegados mediante radicado 20221273139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender; inclusión en normas farmacológicas; declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002; aprobación de información de inserto e IPP Versión Marzo de 2022, allegados mediante radicado 20221273139, para el producto, SOTYKTU® Tabletas Recubiertas, principio activo deucravacitinib, en la indicación: *SOTYKTU está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia. Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de SOTYKTU en combinación con otros inmunosupresores potentes.*

Soporte en:

- Estudios preclínicos de toxicidad, cinética y farmacodinamia acordes con la naturaleza del principio activo, suficientes para permitir el uso clínico, el interesado aclara que algunos fueron exploratorios y su desarrollo no cumplió con la todos los aspectos de la regulación de buenas prácticas de laboratorio, sin embargo, los consideran científicamente válidos. Se encontró que los principales órganos diana son los sistemas inmune y hematopoyético y la piel.
- Un estudio fase 2 IM011- 011 comparado con placebo para evaluación preliminar de eficacia. Se encontró que el 64 % de pacientes tratados con dosis de deucravacitinib superior a 3 mg dos veces al día logró una puntuación en el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) de 0 o 1 en la semana 12, en comparación con 4 % de los pacientes en el grupo de placebo.
- Estudio fase 3 NCT03624127 (POETYK-PSO-1), diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo (apremilast), al estudio ingresaron 666 pacientes con psoriasis en placa moderada a severa que fueron aleatorizados en proporción 2:1:1 para recibir deucravacitinib 6 mg/

Página 96 de 739

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

día (n = 332), placebo (n = 166), o apremilast 30 mg dos veces al día (n = 168) durante 52 semanas.

- En la semana 16 la proporción de respuesta PASI 75 fue de 58,7% en el grupo que recibió daucravacitinib, 35,1% en los que recibieron apremilast y 12,7% en el grupo que recibió placebo; a la semana 26 la respuesta PASI 75 fue de 69% en el grupo deucravacitinib y 38,1% en el grupo que recibió apremilast.
- En la semana 16 la proporción de pacientes que lograron una respuesta sPGA 0/1 (definida como lograr una puntuación sPGA de 0 o 1 con al menos una mejora de 2 puntos desde el inicio) fue de 53,6% entre los que recibieron deucravacitinib, 32,1% entre los que recibieron apremilast y de 7,2% en los que recibieron placebo. En la semana 24 mantuvieron la respuesta 58,4% en el grupo deucravacitinib y 31% en el grupo apremilast.
- Estudio fase 3 NCT03611751 (POETYK-PSO-2) diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo (apremilast), con retiro aleatorizado y retratamiento. El estudio incluyó pacientes con psoriasis en placa moderada a severa que fueron aleatorizados en proporción 2:1:1 para recibir deucravacitinib 6 mg/ día (n = 511), placebo (n = 255), o apremilast 30 mg dos veces al día (n = 254) durante 52 semanas.
 - En la semana 16 la proporción de respuesta PASI 75 fue de 53,6% en el grupo que recibió daucravacitinib, 40,2% en los que recibieron apremilast y 9,4% en el grupo que recibió placebo; a la semana 26 la respuesta PASI 75 fue de 59,3% en el grupo deucravacitinib y 37,8% en el grupo que recibió apremilast.
 - En la semana 16 la proporción de pacientes que lograron una respuesta sPGA 0/1 (definida como lograr una puntuación sPGA de 0 o 1 con al menos una mejora de 2 puntos desde el inicio) fue de 50,3% entre los que recibieron deucravacitinib, 34,3% entre los que recibieron apremilast y de 8,6% en los que recibieron placebo. En la

Página 97 de 739

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

semana 24 mantuvieron la respuesta 50,4% en el grupo deucravacitinib y 29,5% en el grupo apremilast.

- Estudio de extensión NCT04036435 (POETYK PSO-LTE), en curso fase 3b, abierto que incluyó pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que participaron en los estudios POETYK-PSO-3 [IM011065], POETYK-PSO-4 [IM011066] y POETYK PSO-1 o PSO-2; presenta datos provisionales de los pacientes inscritos en estos dos últimos (N=1221). 71,7% de los sujetos alcanzaron la Semana 48 y 24,0% la semana 60; Entre los 944 sujetos que recibieron DEUC en los estudios principales en el momento en que se inscribieron en el estudio LTE, la respuesta PASI 75 fue ~71 % en la visita inicial y ~74 % en la semana 60 (exposición total de al menos 88 semanas) y en conclusión, para casi todos los criterios de valoración del estudio de eficacia, los datos de la semana 0 fueron congruentes con los datos de la semana 52 de los estudios originales.
- Presenta metaanálisis en red que sugiere la eficacia superior respecto tratamiento convencional y eficacia similar a etanercept, otros inhibidores de TNF- α , el inhibidor de IL-12/23 ustekinumab y algunos inhibidores de IL-17, incluidos tildrakizumab y secukinumab.

Con respecto a la seguridad en los estudios POETYK PSO-1 o PSO-2 las tasas generales de eventos adversos (EA) fueron similares en los 3 grupos de tratamiento, y los EA más frecuentes en los pacientes tratados con deucravacitinib fueron nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior, mientras que dolor de cabeza, diarrea y náuseas fueron más frecuentes con apremilast que en otros grupos de tratamiento.

Dado que existe inquietud con respecto a la seguridad a largo plazo para los inhibidores JAK (incremento de riesgo cardiovascular, eventos trombóticos, neoplasias, infecciones y muerte), la Sala considera prudente requerir al interesado para que presente los resultados finales del estudio de seguimiento a largo plazo POETYK PSO-LTE (NCT04036435). Así mismo, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente resultados desagregados con base en tratamientos sistémicos previos (inmunomoduladores convencionales, biológicos, sin tratamiento previo). La Sala recomienda requerir al interesado para que justifique el lugar terapéutico de deucravacitinib en el tratamiento de pacientes con psoriasis en

Página 98 de 739

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

placa candidatos a terapia sistémica o fototerapia, dado que actualmente existen agentes convencionales y biológicos aprobados para esta condición.

Así mismo, justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similaridad estructural y farmacodinámica con otros inhibidores de Janus quinasa.

Revisado el PGR y las especificaciones para Colombia relacionada con la versión 1 del PGR para el producto SOTYKTU se solicita:

1. Justificar la no inclusión de eventos cardiovasculares adversos importantes y el tromboembolismo venoso (TEV). El TEV incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). En las especificaciones de seguridad teniendo en cuenta que para agencias de referencias esta caracterizado como riesgo potencial importante y cuenta con medidas de farmacovigilancia adicionales.

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

3.1.1.7 ORLADEYO® 150mg

Expediente : 20245007
Radicado : 20221284366
Fecha : 30/12/2022
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene: Berotralstat 150 mg (equivalente a 172.4 mg dihidrocloruro de Berotralstat).

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Página 99 de 739

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

Indicaciones:

ORLADEYO® está indicado para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años o más.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- General

ORLADEYO no debe utilizarse para el tratamiento de ataques agudos de AEH. En el caso de un ataque agudo, debe iniciarse un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ORLADEYO en pacientes con AEH con una actividad normal del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH).

- Prolongación del QT

No se recomiendan dosis adicionales o dosis de ORLADEYO superiores a 150 mg una vez al día. Se observó un aumento del QT a dosis superiores a la recomendada de 150 mg una vez al día, la cual fue dependiente de la concentración.

Reacciones adversas:

La seguridad general de ORLADEYO ha sido evaluada en estudios clínicos a largo plazo, los cuales incluyeron a 381 pacientes con AEH (estudios abiertos no controlados y ciegos controlados con placebo).

De los pacientes tratados con ORLADEYO en el estudio ciego de fase 3 controlado con placebo (Estudio 302, Parte 1), las reacciones adversas más frecuentes asociadas con berotralstat 150 mg fueron reacciones gastrointestinales que incluyeron dolor abdominal en cualquier localización (23%), vómitos (15%) y diarrea (15%) (véase la Tabla 1). Estas reacciones se produjeron generalmente al principio del tratamiento con ORLADEYO, se hicieron menos frecuentes con el tiempo y normalmente se resolvieron por sí solas. Ningún paciente del grupo de dosis de 150 mg de ORLADEYO interrumpió el tratamiento

Página 100 de 739

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

debido a una reacción adversa gastrointestinal. No se produjeron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento (EAT) en los pacientes que recibieron ORLADEYO 150 mg.

El perfil de seguridad global de todos los estudios fue comparable a los resultados del estudio de fase 3.

La evaluación de seguridad primaria de ORLADEYO se basó en los datos de 24 semanas (Parte 1) de un estudio de 3 partes, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo (Estudio 302) en 120 pacientes con AEH de tipo I o II aleatorizados y dosificados con ORLADEYO 110 mg, 150 mg o placebo, una vez al día con alimentos.

Un total de 81 pacientes de 12 años o más con AEH recibieron al menos una dosis de ORLADEYO en la primera parte. En general, el 66% de los pacientes eran mujeres y el 93% eran caucásicos, con una edad media de 41,6 años.

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con ORLADEYO 150 mg o placebo (Estudio 302, Parte 1)

Reacción adversa (MedDRA SOC ¹)	ORLADEYO	Placebo
	Cápsula de 150 mg	
	(N=40)	(N=39)
	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales:		
Dolor abdominal*	9 (23)	4 (10)
Vómitos	6 (15)	1 (3)
Diarrea†	6 (15)	0

¹ Grupo Sistémico/Grupo (clase) de Órganos y Sistemas. SOC por sus siglas en inglés: System Organ Class.

*Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal y sensibilidad abdominal

†Incluye diarrea y deposiciones frecuentes

Reacciones adversas menos comunes en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas menos frecuentes que se produjeron con una incidencia <10% incluyeron:

- Trastornos gastrointestinales: enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea

Se notificó una erupción maculopapular por el medicamento en menos del 1% de los pacientes tratados con ORLADEYO. La erupción se resolvió, incluso en los sujetos que continuaron con la dosis.

Anomalías de laboratorio

Elevación de las transaminasas

Se observaron elevaciones de la LFT, incluyendo más de diez veces el límite superior normal [ULN], que generalmente mejoraron con o sin la interrupción de ORLADEYO, principalmente en aquellos que interrumpieron el tratamiento con andrógenos dentro de los 14 días siguientes al inicio del tratamiento con ORLADEYO. Debe evitarse la interrupción brusca de los andrógenos inmediatamente antes de iniciar ORLADEYO.:

Interacciones:

Esta sección describe las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con ORLADEYO. Los estudios de interacción con otros medicamentos se describen en otra parte del etiquetado [véase Farmacología clínica].

Efectos de otros medicamentos sobre ORLADEYO

ORLADEYO es un sustrato de la P-gp y la BCRP.

- Inhibidores de la P-gp o de la BCRP

La ciclosporina, un inhibidor de la P-gp y de la BCRP, aumentó la C_{max} de ORLADEYO en un 25% y el AUC_{0-último} en un 55%. La exposición a ORLADEYO puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de la P-gp y la BCRP, pero no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda una estrecha vigilancia de los efectos adversos en caso de uso concomitante con inhibidores de la P-gp y de la BCRP.

- Inductores de la P-gp

Los inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de berotralstat, dando lugar a una menor eficacia de ORLADEYO. No se recomienda el uso de inductores de la P-gp con ORLADEYO.

Efectos sobre otros medicamentos:

- Sustratos de CYP2D6 y CYP3A4

ORLADEYO 150 mg una vez al día es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4. En el caso de medicamentos concomitantes con una ventana terapéutica estrecha que se metabolizan predominantemente por el CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina, pimozida) o el CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, fentanilo), puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis de estos medicamentos [véase Farmacología clínica].

- Sustratos de la P-gp

ORLADEYO a una dosis de 300 mg es un inhibidor de la P-gp. Puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis en el caso de los sustratos de la P-gp, especialmente los que tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, la digoxina) cuando se administran conjuntamente con ORLADEYO [véase Farmacología clínica].

Poblaciones Especiales:

- Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con berotralstat y durante al menos 1 mes después de la última dosis. ORLADEYO no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

- Embarazo

No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas para informar sobre los riesgos relacionados con el uso de ORLADEYO durante el embarazo. Los estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la toxicidad reproductiva.

- Lactancia

No existen datos sobre la presencia de berotralstat en la leche humana, sus efectos en el lactante o sus efectos en la producción de leche. Sin embargo, cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de ORLADEYO en la leche. No puede excluirse un riesgo para el niño lactante.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de ORLADEYO y cualquier

efecto adverso potencial en el bebé amamantado de ORLADEYO o de la condición materna subyacente.

- Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de ORLADEYO fue evaluada en 28 pacientes adolescentes de 12 a <18 años en dos estudios (estudio controlado 302 y estudio de seguridad abierto 204). El perfil de seguridad y la tasa de ataques en el estudio fueron similares a los observados en adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORLADEYO en pacientes pediátricos menores de 12 años.

- Uso geriátrico

La seguridad y eficacia de ORLADEYO fue evaluada en un subgrupo de pacientes (N=9) de edad ≥ 65 años en el Estudio 302. Los resultados del análisis de subgrupos por edad fueron coherentes con los resultados generales del estudio. El perfil de seguridad de otros 5 pacientes ancianos de edad ≥ 65 años inscritos en el estudio abierto de seguridad a largo plazo (Estudio 204) fue coherente con los datos del Ensayo 1 [véase Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios clínicos].

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

- Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [véase Farmacología clínica]. No hay datos clínicos disponibles para el uso de ORLADEYO en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ORLADEYO en pacientes con ESRD.

- Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debe evitarse el uso de ORLADEYO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

- Dosis recomendada

La dosis recomendada para pacientes de 12 años o más es de 150 mg de ORLADEYO una vez al día. La cápsula debe tomarse cada día, aproximadamente a la misma hora, con la comida.

- Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debe evitarse el uso de ORLADEYO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

- Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de ORLADEYO, el paciente debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible en el mismo día sin exceder una dosis por día.

ORLADEYO no está destinado para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. Los pacientes no deben tomar dosis adicionales de ORLADEYO para tratar un ataque agudo de AEH.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con formula medica	X	Uso Institucional	

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

-Evaluación farmacológica

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

-Inserto Version 1.0.- Nov, 2022, allegados mediante radicado 20221284366

-IPP Version 1.0.- Nov, 2022, allegados mediante radicado 20221284366

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante radicado 20221284366 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Página 105 de 739

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

Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica de bertralstat 150 mg cápsula dura en la indicación "... para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años o más". Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, y evaluación de Inserto Version 1.0.- Nov, 2022 e IPP Version 1.0.- Nov, 2022, allegados mediante radicado 20221284366.

El interesado allega información preclínica suficiente de farmacología, farmacocinética y toxicología en diferentes especies animales. Los estudios de carcinogenicidad identificaron hemangiosarcomas en ratas con exposiciones muy superiores a las proporcionadas por la dosis humana de 150 mg.

Allega también información clínica que incluye estudios fase 2 y fase 3.

En el estudio fase 3 (NCT03485911), se compararon dos dosis del agente de referencia (110 y 150 mg) con un grupo placebo, en un total de 241 pacientes seguidos durante 24 semanas, observándose reducción significativa del número de crisis mensuales (1,65; 1,31 y 2,35, respectivamente), sin afectar la calidad de vida, no obstante un aumento en la frecuencia de efectos adversos como dolor abdominal, vómito, diarrea y dolor lumbar; además con seguimiento de seguridad de un promedio de 144 semanas.

Analizada la información allegada la Sala solicita al interesado explicar las razones que justifican la no inclusión de un estudio con comparador activo (ejemplo, el derivado plasmático C1-INH), dado que la indicación solicitada cuenta ya con alternativas terapéuticas.

En cuanto a la declaración de nueva entidad, la Sala solicita al interesado la justificación para que se le otorgue ese carácter, considerando que ya hay introducidos en el mercado agentes con mecanismo de acción y eficacia similar.

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

3.1.1.8 Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película

Página 106 de 739

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

Expediente : 20245095
Radicado : 20221284457
Fecha : 30/12/2022
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (como hidrocloreuro).

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Cáncer colorrectal

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Cáncer gástrico

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Página 107 de 739

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

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \cdot 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \cdot 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios RECOURSE y TAGS, un 9,4% y 17,3% de pacientes en el grupo de Lonsurf respectivamente recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 15 ml/min o que requieran diálisis), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes (ver sección 5.2).

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min), leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) o moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis

tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} = 15$ a 29 ml/min) y dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día tuvieron un perfil de seguridad acorde al perfil de seguridad de Lonsurf en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve. Su exposición a trifluridina fue similar a la de pacientes con función renal normal y su exposición a tipiracilo hidrocloreto fue mayor en comparación a los pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve y moderada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con Lonsurf; los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $> 1,5 \times \text{ULN}$), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados) (ver sección 5.2).

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.8).

Intolerancia a la lactosa

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

Reacciones adversas:

- Neutropenia febril.
- Neutropenia ($< 0.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($< 25 \cdot 10^9/L$) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo.
- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4 (CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos

Interacciones:

Estudios in vitro indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación in vitro demostró que ni trifluridina, ni tipiracilo hidrocloreto, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver sección 5.2).

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, didanosina y abacavir (ver sección 5.1).

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min)

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

- Insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min)

Se recomienda una dosis de inicio de 20 mg/m² dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2). Se permite una reducción de dosis hasta un mínimo de 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual (ver Tabla 5). No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

- Insuficiencia renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis)

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

- Insuficiencia hepática moderada o grave

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total > 1,5 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de Lonsurf en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer colorrectal metastásico y cáncer gástrico metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver las secciones 5.1 y 5.2). Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

Forma de administración

Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tomará Lonsurf 10 días durante las 2 primeras semanas, y después descansará 2 semanas. Este periodo de 4 semanas se llama un “ciclo”. El programa específico de dosificación es el siguiente:

- **Semana 1**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descanse 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 2**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descanse 2 días – no tome el medicamento

Página 112 de 739

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

- **Semana 3**
- No tome el medicamento
- **Semana 4**
- No tome el medicamento

Entonces empezará otra vez con otro ciclo de 4 semanas siguiendo el esquema anterior.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegados mediante radicado 20221284457

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221284457 se solicita la aprobación de evaluación farmacológica e inserto, allegados mediante radicado 20221284457 para la asociación de Trifluridina 15 mg y Tipiracilo 6,14 mg tabletas recubiertas en las indicaciones: 1 “... monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-

Página 113 de 739

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

VEGF y agentes anti-EGFR” y 2 “monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada”.

Como soportes el interesado presenta estudios preclínicos en los que se demostró actividad antitumoral y los sistemas linfático y hematopoyético y el tubo digestivo se identificaron como tejidos/órganos diana.

Para la indicación cáncer colorectal metastásico, presenta tres estudios clínicos:

Estudio NCT01607957 (Recourse) de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 800 pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en estadio ECOG 0-1 refractarios o intolerantes a todas las terapias disponibles.

En la publicación inicial la mediana de supervivencia global (SG) fue de 7,1 meses (IC 95%, 6,5 a 7,8) en el grupo de trifluridina/tipiracilo y de 5,3 meses (IC 95%, 4,6 a 6,0) en el grupo de placebo, la tasa de SG a 1 año fue de 27 % y 18 %, respectivamente. En análisis posterior (8 de octubre de 2014) los resultados fueron consistentes con los observados en el análisis inicial, se encontró mediana de SG de 7,2 meses en el grupo de trifluridina/tipiracilo frente a 5,2 meses en el grupo placebo, con un HR de 0,69 (IC 95%, 0.59 - 0.81; $P < 0,0001$).

Los eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 4% de los pacientes que recibieron trifluridina/tipiracilo y en el 2% de los que recibieron placebo. En general, los EA de grado 3 o mayor ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de trifluridina/tipiracilo que en el grupo de placebo (en el 69% frente al 52% de los pacientes

Estudio 10040030 (estudio japonés J003-10040030) de fase 2 que incluyó 172 pacientes con CCRm refractarios. La mediana de SG fue de 9,0 meses en el grupo de trifluridina/tipiracilo y de 6,6 meses en el grupo de placebo (HR 0,56; IC del 95%: 0,39-0,81; $p = 0,0011$). La supervivencia libre de progresión (SLP) basada en una evaluación independiente fue de 2,0 meses en el grupo de trifluridina/tipiracilo y de 1,0 meses en el grupo de placebo (CRI 0,41; IC del 95%: 0,28 a 0,59, $p < 0,0001$).

El estado de KRAS (gen KRAS, nativo/mutado) se analizó en un subgrupo de 149 pacientes (trifluridina/tipiracilo, 54/45; placebo, 24/26). En el grupo de trifluridina/tipiracilo, se observó un aumento en la SG (supervivencia general) en pacientes con tumores KRAS nativos y mutados, pero fue más pronunciado y significativo en pacientes con KRAS mutado.

El HR (Hazar Ratio) de SG (Supervivencia Global) fue de 0,70 (IC 95%: 0,41-1,20; p= 0,191) en el subgrupo nativo; y 0,44 (IC 95% 0,25- 0-80; p= 0,0056) en el subgrupo mutado.

Menciona estudio NCT01955837 (TERRA) en curso, no presenta resultados, en solicitud anterior se informa que fue un estudio controlado con placebo que incluyó 406 pacientes con cáncer colorrectal metastásico asignados aleatoriamente para recibir trifluridina/tipiracilo (n = 271) o placebo (n = 135). Con una mediana de seguimiento de 13,8 meses se encontró una mediana de SG de 7,8 meses en el grupo que recibió trifluridina/tipiracilo versus 7,1 meses en el grupo que recibió placebo. La incidencia de eventos adversos serios fue similar entre los dos grupos (trifluridine/tipiracil, n = 63 [23.2%]; placebo, n = 32 [23.7%]).

Estudio NCT03306394 (PRECONNECT) de fase 3b, abierto, de seguridad, sin grupo control incluyó 916 pacientes con CCRm. El 96,7% de los pacientes experimentaron eventos adversos (EA); Las más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron neutropenia, astenia/fatiga, náuseas, anemia y diarrea. Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en el 74,7% de los pacientes, siendo las más frecuentes neutropenias (35,0%), progresión de neoplasias malignas (14,0%) y anemia (10,2%). La mediana de sobrevida sin progresión (SSP) fue de 2,8 meses (IC del 95%: 2,7 a 3,0). La mediana del tiempo hasta el deterioro del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS ≥ 2) fue de 8,0 meses. En general, los cuestionarios EQ-5D y QLQ-C30 mostraron una calidad de vida sostenida en el tratamiento.

Informa que se encuentra en desarrollo el estudio NCT03935763 (PROMETCO, Management of Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical and Patient Perspective) que finaliza en 2024 y sobre el cual no hay resultados parciales.

La Sala encuentra que los resultados de los estudios NCT01607957, J003-10040030, NCT01955837 son heterogéneos, tanto entre los tres estudios como en los subgrupos de líneas de tratamiento previas y sugieren un beneficio modesto en

Página 115 de 739

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

sobrevida global (no sustancial) con la presencia de toxicidad moderada, sin que sea claro cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida. La Sala recomienda solicitar al interesado que justifique la indicación en pacientes con dos o menos líneas de tratamiento previas y que presente información clínica adicional sobre efectos en la calidad de vida, incluyendo los resultados del estudio NCT03306394 (PRECONNECT).

Para cáncer gástrico presenta el estudio clínico NCT02500043 (TAGS, TAS-102 Gastric Study) de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 507 pacientes con cáncer gástrico metastásico (incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica), que habían sido tratados previamente con al menos dos regímenes de tratamiento sistémico previos para la enfermedad avanzada, incluidas quimioterapias basadas en fluoropirimidina, platino y taxano o irinotecán, más terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), si corresponde. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir Trifluridina-Tipiracilo 5 días a la semana, con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguidos de 14 días de descanso, y esto se repitió cada 4 semanas, (337) o placebo (170). La mediana de supervivencia global fue de 5,7 meses (IC 95%: 4,8 – 6,2) para el grupo de trifluridina-tipiracilo (Lonsurf) frente a 3,6 meses (IC del 95%: 3,1 – 4,1) para el grupo placebo, con HR 0,69 (IC 95%: 0,56 – 0,85); con una tasa de supervivencia a un año de 21,2% y 13,0%, respectivamente.

La mediana del tiempo hasta el deterioro del estado funcional (ECOG ≥ 2) fue de 4,3 meses para el grupo que recibió trifluridina-tipiracilo (Lonsurf) frente a 2,3 meses para el grupo placebo (HR de 0,69 [IC del 95%: 0,56 – 0,85], $p = 0,005$)

En la evaluación del deterioro de la calidad de vida en ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación media de la escala QLC-C30 ni en otras subescalas

Los eventos de grado ≥ 3 con mayor incidencia reportados en el grupo Trifluridina-Tipiracilo (Lonsurf®) fueron 114 (34%) neutropenia y anemia 64 (19%), debido a estos trastornos hematológicos, el tratamiento se interrumpió en 4 pacientes y en el grupo placebo dolor abdominal 15 (9%) y deterioro general de la salud física 15 (9%).

A nivel gastrointestinal, la incidencia de eventos de grado 3 o superior en el grupo tratado con Trifluridina-Tipiracilo (Lonsurf®) vs placebo fue del 7,2% frente al 6,0% y las náuseas, diarreas o vómitos ocurrieron en el 54,9% frente al 45,8% respectivamente.

El patrón de eventos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio NCT02500043 es comparable al observado en el estudio anterior RECURSE controlado con placebo sobre los efectos de Trifluridina-Tipiracilo (Lonsurf®) en el CCRm.

La aparición de EA que resultaron en muerte fue similar en los pacientes del estudio tratados con TAS-102 (13,4%) y placebo (11,3%).

La Sala encuentra que los resultados del estudio NCT02500043 sugieren un beneficio modesto en sobrevida global (no sustancial), con la presencia de toxicidad moderada, sin que sea claro cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida. La Sala recomienda solicitar al interesado que presente información clínica adicional sobre los efectos en calidad de vida teniendo en cuenta que se trata de pacientes con un buen estado funcional (ECOG 0-1) y el medicamento se administra en ciclos de lunes a viernes durante 2 semanas con descanso de 2 semanas y la toxicidad no es menor.

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

3.1.1.9 Lonsurf 20 mg / 8.19 mg comprimidos recubiertos con película

Expediente : 20245134
Radicado : 20221284482
Fecha : 30/12/2022
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de Trifluridina y 8.19 mg de Tipiracilo (como hidrocloreuro).

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Cáncer colorrectal

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Cáncer gástrico

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \cdot 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \cdot 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no

Página 118 de 739

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

hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios RECURSE y TAGS, un 9,4% y 17,3% de pacientes en el grupo de Lonsurf respectivamente recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 15 ml/min o que requieran diálisis), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes (ver sección 5.2).

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (CrCl \geq 90 ml/min), leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) o moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl = 15 a 29 ml/min) y dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día tuvieron un perfil de seguridad acorde al perfil de

seguridad de Lonsurf en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve. Su exposición a trifluridina fue similar a la de pacientes con función renal normal y su exposición a tipiracilo hidrocloreto fue mayor en comparación a los pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve y moderada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con Lonsurf; los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $> 1,5 \times \text{ULN}$), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados) (ver sección 5.2).

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.8).

Intolerancia a la lactosa

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

Reacciones adversas:

- Neutropenia febril.
- Neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) o trombocitopenia ($< 25 \cdot 10^9/\text{L}$) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo.
- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4 (CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos

Interacciones:

Estudios in vitro indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación in vitro demostró que ni trifluridina, ni tipiracilo hidrocloreto, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver sección 5.2).

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, didanosina y abacavir (ver sección 5.1).

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min)

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

- Insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min)

Se recomienda una dosis de inicio de 20 mg/m² dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2). Se permite una reducción de dosis hasta un mínimo de 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual (ver Tabla 5). No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

- Insuficiencia renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis)

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

- Insuficiencia hepática moderada o grave

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total > 1,5 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de Lonsurf en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer colorrectal metastásico y cáncer gástrico metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver las secciones 5.1 y 5.2). Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

Forma de administración

Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tomará Lonsurf 10 días durante las 2 primeras semanas, y después descansará 2 semanas. Este periodo de 4 semanas se llama un “ciclo”. El programa específico de dosificación es el siguiente:

- **Semana 1**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descanse 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 2**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descanse 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 3**
 - No tome el medicamento
- **Semana 4**
 - No tome el medicamento

Página 123 de 739

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

Entonces empezará otra vez con otro ciclo de 4 semanas siguiendo el esquema anterior.

Condición de venta:

Control especial, Venta Libre, Venta con fórmula médica, Uso Institucional: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegados mediante radicado 20221284482

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221284482 se solicita la aprobación de evaluación farmacológica e inserto, allegados mediante radicado 20221284457 para la asociación de Trifluridina 20 mg y Tipiracilo 8.19 mg tabletas recubiertas en las indicaciones: 1 “... monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR” y 2 “monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada”.

Como soportes el interesado presenta estudios preclínicos en los que se demostró actividad antitumoral y los sistemas linfático y hematopoyético y el tubo digestivo se identificaron como tejidos/órganos diana.

Para la indicación cáncer colorectal metastásico, presenta tres estudios clínicos:

Estudio NCT01607957 (Recourse) de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 800 pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) en estadio ECOG 0-1 refractarios o intolerantes a todas las terapias disponibles.

En la publicación inicial la mediana de supervivencia global (SG) fue de 7,1 meses (IC 95%, 6,5 a 7,8) en el grupo de trifluridina/tipiracilo y de 5,3 meses (IC 95%, 4,6 a 6,0) en el grupo de placebo, la tasa de SG a 1 año fue de 27 % y 18 %, respectivamente. En análisis posterior (8 de octubre de 2014) los resultados fueron consistentes con los observados en el análisis inicial, se encontró mediana de SG de 7,2 meses en el grupo de trifluridina/tipiracilo frente a 5,2 meses en el grupo placebo, con un HR de 0,69 (IC 95%, 0.59 - 0.81; P<0,0001).

Los eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 4% de los pacientes que recibieron trifluridina/tipiracilo y en el 2% de los que recibieron placebo. En general, los EA de grado 3 o mayor ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de trifluridina/tipiracilo que en el grupo de placebo (en el 69% frente al 52% de los pacientes

Estudio 10040030 (estudio japonés J003-10040030) de fase 2 que incluyó 172 pacientes con CCRM refractarios. La mediana de SG fue de 9,0 meses en el grupo de trifluridina/tipiracilo y de 6,6 meses en el grupo de placebo (HR 0,56; IC del 95%: 0,39-0,81; p = 0,0011). La supervivencia libre de progresión (SLP) basada en una evaluación independiente fue de 2,0 meses en el grupo de trifluridina/tipiracilo y de 1,0 meses en el grupo de placebo (CRI 0,41; IC del 95%: 0,28 a 0,59, p<0,0001).

El estado de KRAS (gen KRAS, nativo/mutado) se analizó en un subgrupo de 149 pacientes (trifluridina/tipiracilo, 54/45; placebo, 24/26). En el grupo de trifluridina/tipiracilo, se observó un aumento en la SG (supervivencia general) en pacientes con tumores KRAS nativos y mutados, pero fue más pronunciado y significativo en pacientes con KRAS mutado.

El HR (Hazar Ratio) de SG (Supervivencia Global) fue de 0,70 (IC 95%: 0,41-1,20; p= 0,191) en el subgrupo nativo; y 0,44 (IC 95% 0,25- 0-80; p= 0,0056) en el subgrupo mutado.

Menciona estudio NCT01955837 (TERRA) en curso, no presenta resultados, en solicitud anterior se informa que fue un estudio controlado con placebo que incluyó

Página 125 de 739

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

406 pacientes con cáncer colorrectal metastásico asignados aleatoriamente para recibir trifluridina/tipiracilo (n = 271) o placebo (n = 135). Con una mediana de seguimiento de 13,8 meses se encontró una mediana de SG de 7,8 meses en el grupo que recibió trifluridina/tipiracilo versus 7,1 meses en el grupo que recibió placebo. La incidencia de eventos adversos serios fue similar entre los dos grupos (trifluridina/tipiracil, n = 63 [23.2%]; placebo, n = 32 [23.7%]).

Estudio NCT03306394 (PRECONNECT) de fase 3b, abierto, de seguridad, sin grupo control incluyó 916 pacientes con CCRm. El 96,7% de los pacientes experimentaron eventos adversos (EA); Las más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron neutropenia, astenia/fatiga, náuseas, anemia y diarrea. Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en el 74,7% de los pacientes, siendo las más frecuentes neutropenias (35,0%), progresión de neoplasias malignas (14,0%) y anemia (10,2%). La mediana de sobrevida sin progresión (SSP) fue de 2,8 meses (IC del 95%: 2,7 a 3,0). La mediana del tiempo hasta el deterioro del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS ≥ 2) fue de 8,0 meses. En general, los cuestionarios EQ-5D y QLQ-C30 mostraron una calidad de vida sostenida en el tratamiento.

Informa que se encuentra en desarrollo el estudio NCT03935763 (PROMETCO, Management of Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical and Patient Perspective) que finaliza en 2024 y sobre el cual no hay resultados parciales.

La Sala encuentra que los resultados de los estudios NCT01607957, J003-10040030, NCT01955837 son heterogéneos, tanto entre los tres estudios como en los subgrupos de líneas de tratamiento previas y sugieren un beneficio modesto en sobrevida global (no sustancial) con la presencia de toxicidad moderada, sin que sea claro cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida. La Sala recomienda solicitar al interesado que justifique la indicación en pacientes con dos o menos líneas de tratamiento previas y que presente información clínica adicional sobre efectos en la calidad de vida, incluyendo los resultados del estudio NCT03306394 (PRECONNECT).

Para cáncer gástrico presenta el estudio clínico NCT02500043 (TAGS, TAS-102 Gastric Study) de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 507 pacientes con cáncer gástrico metastásico (incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica), que habían sido tratados previamente con al menos

dos regímenes de tratamiento sistémico previos para la enfermedad avanzada, incluidas quimioterapias basadas en fluoropirimidina, platino y taxano o irinotecán, más terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), si corresponde. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir Trifluridina-Tipiracilo 5 días a la semana, con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguidos de 14 días de descanso, y esto se repitió cada 4 semanas, (337) o placebo (170). La mediana de supervivencia global fue de 5,7 meses (IC 95%: 4,8 – 6,2) para el grupo de trifluridina-tipiracilo (Lonsurf) frente a 3,6 meses (IC del 95%: 3,1 – 4,1) para el grupo placebo, con HR 0,69 (IC 95%: 0,56 – 0,85); con una tasa de supervivencia a un año de 21,2% y 13,0%, respectivamente.

La mediana del tiempo hasta el deterioro del estado funcional (ECOG \geq 2) fue de 4,3 meses para el grupo que recibió trifluridina-tipiracilo (Lonsurf) frente a 2,3 meses para el grupo placebo (HR de 0,69 [IC del 95%: 0,56 – 0,85], $p = 0,005$)

En la evaluación del deterioro de la calidad de vida en ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación media de la escala QLC-C30 ni en otras subescalas

Los eventos de grado \geq 3 con mayor incidencia reportados en el grupo Trifluridina-Tipiracilo (Lonsurf®) fueron 114 (34%) neutropenia y anemia 64 (19%), debido a estos trastornos hematológicos, el tratamiento se interrumpió en 4 pacientes y en el grupo placebo dolor abdominal 15 (9%) y deterioro general de la salud física 15 (9%).

A nivel gastrointestinal, la incidencia de eventos de grado 3 o superior en el grupo tratado con Trifluridina-Tipiracilo (Lonsurf®) vs placebo fue del 7,2% frente al 6,0% y las náuseas, diarreas o vómitos ocurrieron en el 54,9% frente al 45,8% respectivamente.

El patrón de eventos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio NCT02500043 es comparable al observado en el estudio anterior RECURSE controlado con placebo sobre los efectos de Trifluridina-Tipiracilo (Lonsurf®) en el CCRm.

La aparición de EA que resultaron en muerte fue similar en los pacientes del estudio tratados con TAS-102 (13,4%) y placebo (11,3%).

Página 127 de 739

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

La Sala encuentra que los resultados del estudio NCT02500043 sugieren un beneficio modesto en sobrevida global (no sustancial), con la presencia de toxicidad moderada, sin que sea claro cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida. La Sala recomienda solicitar al interesado que presente información clínica adicional sobre los efectos en calidad de vida teniendo en cuenta que se trata de pacientes con un buen estado funcional (ECOG 0-1) y el medicamento se administra en ciclos de lunes a viernes durante 2 semanas con descanso de 2 semanas y la toxicidad no es menor.

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

3.1.1.10. WAYLIVRA 285 mg/1,5 mL

Expediente : 20244902
Radicado : 20221284221
Fecha : 30/12/2022
Interesado : PTC Therapeutics Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén.

Cada jeringa precargada de dosis única contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Waylivra está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Trombocitopenia crónica o sin explicación. No se iniciará el tratamiento en pacientes con trombocitopenia (plaquetas $< 140 \times 10^9/L$).

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Waylivra se asocia de manera muy frecuente a la reducción en el recuento de plaquetas en pacientes con SQF, lo que puede ocasionar trombocitopenia. Los pacientes con peso bajo (menos de 70 kg) son más propensos a la trombocitopenia durante el tratamiento con este medicamento. Es importante controlar de forma cuidadosa la trombocitopenia durante el tratamiento con este medicamento en pacientes con SQF. En la tabla 1 se detallan las recomendaciones para ajustar la frecuencia de seguimiento y la administración.

Si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$ se considerará la interrupción del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, AINE y anticoagulantes. Si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$ se interrumpirá el tratamiento con estos medicamentos.

Se indicará al paciente que informe a su médico de inmediato si presenta cualquier indicio de hemorragia, como petequias, cardenales espontáneos, hemorragia subconjuntival u otra hemorragia inusual (como epistaxis, hemorragia gingival, rectorragia o menorragia), rigidez cervical, cefalea atípica intensa o cualquier hemorragia prolongada.

Concentración de C-LDL

El tratamiento con Waylivra puede hacer que aumente la concentración de C-LDL, pero normalmente permanecerá dentro de los valores normales.

Toxicidad renal

Página 129 de 739

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

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de volanesorsén y otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Se recomienda controlar, de forma trimestral, la aparición de nefrotoxicidad mediante tiras reactivas en orina. En caso resultado positivo, se hará una evaluación más amplia de la función renal, incluido creatinina en suero, recogida de orina de 24 horas para cuantificar la proteinuria y medida del aclaramiento de creatinina. Se interrumpirá el tratamiento si la proteinuria es ≥ 500 mg/24 horas, si la creatinina en suero es $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$) [lo que supone $>$ LSN] o si el aclaramiento de la creatinina, calculado con la ecuación CKD-EPI, es ≤ 30 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$. También se interrumpirá el tratamiento si aparece cualquier síntoma o signo de insuficiencia renal, hasta que se disponga de datos que lo confirmen.

Hepatotoxicidad

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido por vía subcutánea e intravenosa. Cada 3 meses, para controlar la hepatotoxicidad, se medirán las enzimas hepáticas y la bilirrubina en el suero. Se interrumpirá el tratamiento si se detecta una única elevación de ALT o de AST $> 8 \times$ LSN o una elevación $> 5 \times$ LSN que persista 2 semanas, o elevaciones de la ALT o de la AST menos intensas pero asociadas a una bilirrubina total $> 2 \times$ LSN o a un CIN $> 1,5$. También se interrumpirá el tratamiento si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática o de hepatitis.

Inmunogenia e inflamación

No hay datos de alteración del perfil de seguridad ni de la respuesta clínica asociada a la presencia de anticuerpos antifármaco. Si se sospecha que se han formado estos anticuerpos y se observa un efecto clínicamente significativo, póngase en contacto con el titular de la autorización de comercialización para discutir las pruebas de detección de anticuerpos.

La inflamación se vigilará midiendo cada tres meses la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Concentración de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 285 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes con SQF, las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia fueron recuento de plaquetas disminuido, que se produjo en el 40 % de los pacientes de los estudios fundamentales, y las reacciones en la zona de inyección, que se produjeron en el 82 % de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas de estudios en fase III en los que los pacientes con SQF que recibieron volanesorsén por vía subcutánea.

La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes con SQF (N = 86)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (N, %)	Frecuente (N, %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia (10, 12 %)	Leucopenia (2,2 %) Eosinofilia (1,1 %) Púrpura trombocitopénica inmune (1,1 %) Hematoma espontáneo (1,1 %)
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción a la inmunización (3,3 %) Hipersensibilidad (1,1 %) Reacción tipo enfermedad del suero (1,1 %)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Diabetes mellitus (1,1 %)
Trastornos psiquiátricos		Insomnio (1,1 %)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea (8,9 %) Hipoestesia (1,1 %) Presíncope (1,1 %) Migraña retiniana (1,1 %) Síncope (2,2 %) Mareo (1,1 %) Temblor (1,1 %)
Trastornos oculares		Hemorragia conjuntival (1,1 %) Visión borrosa (1,1 %)
Trastornos vasculares		Hematoma (3,3 %) Hipertensión (1,1 %) Hemorragia (1,1 %) Acaloramiento (1,1 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (3,3 %) Tos (1,1 %) Disnea (2,2 %) Congestión nasal (1,1 %) Edema de faringe (1,1 %) Sibilancias (1,1 %)

Trastornos gastrointestinales		Náuseas (8,9 %) Diarrea (4,5 %) Boca seca (1,1 %) Hemorragia gingival (1,1 %) Hemorragia bucal (1,1 %) Aumento de tamaño de la glándula parótida (1,1 %) Vómitos (4,5 %) Dolor abdominal (4,5 %) Distensión abdominal (1,1 %) Disepepsia (1,1 %) Hinchazón gingival (1,1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema (4,5 %) Prurito (4,5 %) Urticaria (3,3 %) Hiperhidrosis (2,2 %) Erupción (3,3 %) Petequias (1,1 %) Equimosis (1,1 %) Sudores nocturnos (1,1 %) Pápula (1,1 %) Hipertrofia cutánea (1,1 %) Hinchazón de la cara (1,1 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (8,9 %) Artralgia (6,7 %) Dolor en extremidad (5,6 %) Artritis (2,2 %) Dolor de espalda (2,2 %) Dolor en el aparato locomotor (2,2 %) Dolor cervical (2,2 %) Espasmos musculares (1,1 %) Rigidez articular (1,1 %) Miositis (1,1 %) Dolor mandibular (1,1 %) Polimialgia reumática (1,1 %)
Trastornos renales y urinarios		Hematuria (1,1 %) Proteinuria (1,1 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en la zona de inyección (67,78 %) Dolor en la zona de inyección (38,44 %) Palidez en el lugar de inyección (37,43 %) Hinchazón en la zona de inyección (25,29 %) Prurito en la zona de inyección (22,26 %) Cambio de color en el lugar de inyección (19,22 %)	Astenia (8,9 %) Fatiga (8,9 %) Hematoma en la zona de inyección (7,8 %) Reacción en la zona de inyección (6,7 %) Urticaria en la zona de inyección (5,6 %) Calor en el lugar de inyección (5,6 %) Escalofríos (5,6 %) Fiebre (4,5 %) Sequedad en el lugar de inyección (4,5 %) Hemorragia en la zona de inyección (4,5 %) Hipoestesia en la zona de inyección (4,5 %) Vesículas en la zona de inyección (3,3 %)

Página 133 de 739

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

	<p>Induración en la zona de inyección (17, 20 %)</p> <p>Cardenales en la zona de inyección (10, 12 %)</p> <p>Edema en la zona de inyección (10, 12 %)</p>	<p>Malestar general (2,2 %)</p> <p>Sensación de calor (2,2 %)</p> <p>Enfermedad de tipo gripal (2,2 %)</p> <p>Molestia en la zona inyección (2,2 %)</p> <p>Inflamación en la zona de inyección (2,2 %)</p> <p>Masa en la zona de inyección (2,2 %)</p> <p>Dolor (2,2 %)</p> <p>Parestesia en la zona de inyección (1,1 %)</p> <p>Costra en la zona de inyección (1,1 %)</p> <p>Pápula en el lugar de inyección (1,1 %)</p> <p>Edema (1,1 %)</p> <p>Dolor torácico no cardíaco (1,1 %)</p> <p>Hemorragia en la zona de punción del vaso (1,1 %)</p>
Exploraciones complementarias	<p>Recuento de plaquetas disminuido (34, 40 %)</p>	<p>Creatinina en sangre elevada (1,1 %)</p> <p>Urea en sangre elevada (1,1 %)</p> <p>Aclaramiento de renal de creatinina disminuido (1,1 %)</p> <p>Transaminasas elevadas (1,1 %)</p> <p>Recuento de leucocitos disminuidos (1,1 %)</p> <p>Hemoglobina disminuida (1,1 %)</p> <p>Enzimas hepáticas aumentada (1,1 %)</p> <p>Razón internacional normalizada aumentada (1,1 %)</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		<p>Contusión (3,3 %)</p>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia

En el estudio fundamental fase III en pacientes con SQF (estudio APPROACH) se confirmaron reducciones del recuento de plaquetas por debajo de lo normal ($140 \times 10^9/L$) en el 75 % de los pacientes con SQF tratados con volanesorsén y en el 24 % de los tratados con placebo; y se confirmaron reducciones por debajo de $100 \times 10^9/L$ en el 47 % de los pacientes tratados con volanesorsén comparado con ninguno de los pacientes con placebo. En el estudio APPROACH y en su extensión abierta (CS7) los siguientes pacientes dejaron de recibir el tratamiento debido al número de plaquetas: 3 pacientes con $< 25 \times 10^9/L$, 2 con niveles de $25 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$ y 5 con niveles de $50 \times 10^9/L$ a $75 \times 10^9/L$. Ninguno de estos pacientes presentó acontecimientos hemorrágicos importantes y en todos los casos el recuento de plaquetas volvió a la normalidad tras

Página 134 de 739

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

interrumpir la administración del fármaco y administrar glucocorticosteroides cuando estuviese medicamente indicado.

Inmunogenia

En los estudios en fase III (CS16 y APPROACH), el 16 % de los pacientes tratados con volanesorsén durante 6 meses dio positivo en la prueba de detección de anticuerpos antifármaco y lo mismo ocurrió en el 30 % de los tratados durante 12 meses. No se asociaron indicios de alteración del perfil de seguridad ni de la respuesta clínica a la presencia de anticuerpos antifármaco, pero esta afirmación está basada en pocos datos a largo plazo.

Reacciones en la zona de inyección

En el estudio APPROACH y en su extensión abierta (CS7) se observaron reacciones en la zona de inyección. (definidas como todo tipo de reacción cutánea local en la zona de inyección que persistiera más de 2 días) en el 82 % de los pacientes tratados con volanesorsén. En conjunto, el 82 % de los pacientes tratados con volanesorsén presentaron al menos 1 reacción en la zona de inyección y ninguno de los tratados con placebo. La mayor parte de las veces estas reacciones locales fueron leves y, normalmente, consistieron en 1 o más de lo siguiente: eritema, dolor, prurito o hinchazón local. Las reacciones en la zona de inyección no se produjeron con todas las inyecciones y dieron lugar a la interrupción de 1 paciente en el estudio APPROACH.

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.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

No se esperan interacciones farmacocinéticas de importancia clínica entre volanesorsén y sustratos, inductores e inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (CYP), y transportadores de fármacos. Se desconoce si la reducción de triglicéridos que produce volanesorsén y la posible reducción de la inflamación dan lugar a la normalización de la expresión de las enzimas del CYP.

En estudios clínicos, este medicamento se ha utilizado en combinación con fibratos y con aceites de pescado, sin que se haya observado repercusión en la farmacocinética ni en la farmacodinámica del medicamento. No se notificaron acontecimientos adversos relacionados con interacciones medicamentosas durante el programa clínico, pero esta afirmación se basa en datos limitados.

Se desconoce el efecto de la administración concomitante de este medicamento con alcohol o con otros medicamentos que pueden ser hepatotóxicos (p. ej., el paracetamol). Si aparecen signos y síntomas de hepatotoxicidad se interrumpirá la utilización del medicamento hepatotóxico.

Antitrombóticos y medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas

Se desconoce si el riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante de volanesorsén y antitrombóticos o de medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas o afectar a la función plaquetaria.

Para niveles de plaquetas $<75 \times 10^9/L$ se debe considerar la interrupción de la administración de antiagregantes, AINE y anticoagulantes y para niveles de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ el tratamiento con estos medicamentos se debe interrumpir.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

No hay datos relativos al uso de volanesorsén en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

En estudios no clínicos, la concentración de volanesorsén en la leche de ratones lactantes fue muy baja. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que volanesorsén se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche. Debido a la baja biodisponibilidad oral de este medicamento, se considera poco probable que

estas bajas concentraciones en la leche den lugar a una exposición sistémica debida a la lactancia.

Se desconoce si volanesorsén o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo para en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad del ser humano. El volanesorsén no tiene efecto sobre la fertilidad en ratones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con SQF. Antes de iniciar el tratamiento con Waylivra, se deben descartar o abordar de forma adecuada las causas secundarias de hipertrigliceridemia (p. ej. diabetes no controlada, hipotiroidismo).

La dosis inicial recomendada es de 285 mg, 1,5 mL inyectados por vía subcutánea, una vez por semana durante 3 meses. Después de 3 meses, se reducirá la frecuencia de administración a 285 mg cada 2 semanas.

Sin embargo, el tratamiento se suspenderá en pacientes con una reducción de la concentración en suero de triglicéridos < 25 % o si dicha concentración no baja de 22,6 mmol/L, tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg.

Tras 6 meses de tratamiento con volanesorsén, se considerará aumentar la frecuencia de administración a 285 mg por semana si la respuesta es insuficiente en lo que respecta a la reducción de los triglicéridos en suero según la evaluación del especialista con experiencia encargado de la supervisión, y siempre que el número de plaquetas esté

Página 137 de 739

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

dentro del intervalo de normal. Si después de 9 meses con la pauta más alta de 285 mg una vez por semana no se logra una reducción adicional significativa de los triglicéridos, se volverá a la pauta de 285 mg cada 2 semanas.

Se indicará al paciente que se inyecte siempre el mismo día de la semana, de acuerdo a la frecuencia de administración determinada por el médico.

Se indicará al paciente que, si olvida una dosis y se da cuenta en las 48 horas siguientes, se administre la dosis olvidada cuanto antes. Pero si han pasado 48 horas, se prescindirá de la dosis olvidada y se administrará la siguiente cuando esté previsto.

Control de las plaquetas y ajustes de dosis

Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es inferior a $140 \times 10^9/L$ se debe repetir la medición una semana después, aproximadamente. Si el recuento de plaquetas permanece por debajo de $140 \times 10^9/L$ en la segunda medición no se iniciará el tratamiento con Waylivra.

Tras iniciar el tratamiento, en función de la concentración de plaquetas, los pacientes se deben medir la concentración de plaquetas cada dos semanas como mínimo.

El tratamiento y el control se ajustarán a los valores de laboratorio indicados en la tabla 1.

Para cualquier paciente en el que la administración se suspenda o interrumpa por trombocitopenia grave, se deben considerar de manera cuidadosa los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento después de que el recuento de plaquetas haya llegado a $\geq 100 \times 10^9/L$. Para pacientes que interrumpen, se consultará con un hematólogo antes de reanudar el tratamiento.

Tabla 1. Recomendaciones de seguimiento y tratamiento con Weylivra

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Dosis (jeringa precargada con 285 mg)	Frecuencia del control
Normal (≥ 140)	Dosis inicial: semanal A los 3 meses: cada 2 semanas	Cada 2 semanas
100 a 139	Cada 2 semanas	Semanalmente
75 a 99	Se suspenderá el tratamiento durante ≥ 4 semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$	Semanalmente
50 a 74 ^a	Se suspenderá el tratamiento durante ≥ 4 semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$	Cada 2-3 días
$< 50^a$	Se interrumpe el tratamiento; glucocorticoides recomendados	A diario

^a Ver sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo) para recomendaciones sobre el uso de antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y anticoagulantes.

^b Es necesario consultar a un hematólogo para que reconsidere el beneficio/riesgo de seguir administrando volanesorán.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Los datos clínicos son limitados para pacientes de 65 años o mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que estos pacientes se deben observar de cerca.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Este medicamento no se metaboliza vía citocromo P450 en el hígado, por lo que no es probable que se requiera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños ni en adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento solo se puede administrar por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular ni intravenosa.

Las jeringas precargadas son para un solo uso.

Antes de administrar Waylivra se debe realizar a una inspección visual. La solución debe ser transparente de incolora a color amarillo pálido. Si la solución es turbia o presenta partículas visibles no se administrará y se devolverá el medicamento a la farmacia.

La primera inyección administrada, por el paciente o por el cuidador, se realizará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se enseñará al paciente o al cuidador a administrar este medicamento de acuerdo a la información incluida en el prospecto.

Antes de administrar la inyección la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura ambiente. Se debe sacar de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) al menos 30 minutos antes de utilizarla. No se debe calentar de ninguna otra forma. Es normal ver una burbuja grande. No se debe intentar sacarla.

Es importante ir rotando las zonas de inyección. Las zonas de inyección son el abdomen, la parte superior del muslo o la parte externa del brazo. Si se inyecta en la parte superior del brazo, debe hacerlo otra persona. No se debe inyectar en la cintura ni en otros puntos en los que la ropa pueda apretar o rozar. Este medicamento no se debe inyectar en tatuajes, lunares, marcas de nacimiento, cardenales, erupciones ni zonas de piel con dolor a la palpación, enrojecida, dura, contusionada, dañadas, quemadas o inflamadas.

Condición de venta:

Control especial	NA	Venta con fórmula médica	X
Venta Libre	NA	Uso Institucional	NA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

Página 140 de 739

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

siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 1-CO, noviembre de 2022, allegados mediante radicado 20221284221
- IPP Versión 1-CO, noviembre de 2022, allegados mediante radicado 20221284221

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

3.1.1.10. VERDYE 25 MG

Expediente : 20205937
Radicado : 20211132936 / 20221258935
Fecha : 12/12/2022
Interesado : Patheon Italia S.P.Aramfi

Composición:

Cada mL contiene 5 mg de Verde de Indocianina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Verdye es un polvo verde oscuro que se mezcla con agua para preparaciones inyectables. El principio activo de la solución se llama verde de indocianina, un colorante. Este colorante se inyecta después en una de sus venas, donde se mezcla con la sangre. El médico podrá ver:

- la distancia que se desplaza el colorante desde donde fue inyectado
- cuánto hay en diversas partes de su cuerpo.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Verde de indocianina está indicado en adultos y niños para:

- Diagnóstico cardíaco: Medición del gasto cardíaco y del volumen de eyección
- Diagnóstico de la función hepática: medición de la función excretora del hígado.
- Angiografía oftalmológica: medición de la perfusión coroidea.
- Medición de los volúmenes de sangre circulante
- Medición de la perfusión cerebral

Contraindicaciones:

No use Verdye:

- si es alérgico a verde de indocianina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si padece hiperactividad tiroidea o tumores benignos de la glándula tiroidea.
- si ha experimentado alguna vez algún efecto secundario después de recibir estas inyecciones.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Verdye.

Tenga especial cuidado con Verdye si:

- padece insuficiencia renal

Consulte a su médico para ver si este medicamento es adecuado para usted.

- si tiene que someterse a una prueba llamada “captación de yodo radiactivo”, que evalúa el funcionamiento de la glándula tiroidea.

Esta prueba debe retrasarse al menos una semana después de haber recibido Verdye, porque la inyección podría afectar al resultado de la prueba tiroidea.

Preparación del paciente

Puede ser útil administrar a los pacientes sensibles un medicamento para prevenir las náuseas y los vómitos y efectuar la inyección de forma lenta.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

Dado que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada se produjeron reacciones adversas con la administración del verde de indocianina, se deberá prestar especial atención a la indicación para la utilización de Verdye en estos pacientes.

La perfusión hepática y / o función hepática reducida conducirán a una tasa de desaparición de plasma reducido de verde de indocianina.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede influir en la tasa de extracción de verde de indocianina debido a una perfusión hepática / esplácnica reducida.

Niños y adolescentes

Está contraindicado el uso de Verdye en prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de una inyección.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves: Muy raras (afectan a menos de uno de cada 10.000 pacientes).

Los síntomas son:

- constricción de la garganta
- prurito
- piel manchada
- urticaria
- espasmo arterial coronario
- hinchazón de la cara (edema facial)
- dificultades respiratorias
- opresión o dolor torácico
- latidos cardíacos rápidos
- descenso de la tensión arterial y falta de aliento
- insuficiencia cardíaca (paro cardíaco)
- inquietud
- náuseas
- sensación de calor
- sofocos.

La posibilidad de una reacción alérgica es mayor en pacientes con insuficiencia renal extremadamente grave.

En caso de que se presenten síntomas de reacción alérgica grave, puede ser que necesite Vd. recibir un tratamiento de urgencia como:

- inyecciones de adrenalina, hidrocortisona y antihistamínicos

Página 144 de 739

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

- sangre artificial o soluciones de electrolitos (por gotero)
- oxígeno, para facilitar la respiración.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si:

- está tomando algún medicamento que afecte al funcionamiento del hígado, porque el proceso de eliminación del verde de indocianina del organismo después de la inyección puede verse afectado.
- está tomando, o cree que puede estar tomando, alguno de los medicamentos enumerados más abajo, porque algunos de estos medicamentos podrían alterar la absorción del verde de indocianina, el principio activo de Verdye, y podrían volver impreciso el diagnóstico:

- anticonvulsivantes (medicamento para tratar la epilepsia)
- ciclopropano (anestésico)
- maleato de enalapril (medicamento para tratar la hipertensión)
- haloperidol (medicamento para tratar las enfermedades psíquicas y ansiedades)
- meperidina (analgésico fuerte)
- metamizol (analgésico)
- metadona (medicamento para el tratamiento de sustitución de la adicción a los opioides)
- morfina y otros opiatos (analgésicos fuertes y/o los antidiarreicos)
- nifedipina (medicamento para tratar la hipertensión)
- nitrofurantoína (antibiótico)
- fenobarbital (medicamento para tratar la epilepsia y anestésico)

Página 145 de 739

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

- fenilbutazona (analgésico)
- progestina (anticonceptivo)
- propranolol (medicamento para tratar la hipertensión y afecciones cardíacas)
- rifampicina (antibiótico)
- cualquier inyección que contenga bisulfito sódico (conservante).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La inyección se administra solo bajo la supervisión de un médico.

- Para disolver el verde de indocianina se utiliza únicamente agua para preparaciones inyectables.
- La solución para inyección ha de ser inspeccionada antes de administrarla. Si está turbia, no se utilizará.
- El médico o enfermera inyectan el medicamento directamente en una vena utilizando una aguja, un catéter o un catéter cardíaco.
- La vena elegida para la inyección depende del tipo de estudio al que se esté sometiendo.
- Si se inyecta este medicamento en una vena del brazo, el médico o la enfermera podrán aplicar antes un torniquete temporal. Esto facilita la inserción de la aguja en la vena.
- La dosis que reciba dependerá de la clase de prueba a realizar y del peso corporal.
- Su médico podrá añadir un producto llamado heparina a las muestras de sangre que obtenga.
(Sirve para evitar que se coagulen las muestras).

Adultos

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

Página 146 de 739

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

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal la incidencia de reacciones anafilácticas parece aumentar.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con deterioro de la función hepática existe una tasa de eliminación plasmática baja.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La tasa de extracción del ICG puede ser influenciado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a la reducción de la perfusión hepática / esplácnica.

Uso en niños y adolescentes

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

No se recomienda debido a la falta de datos

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

Niños de entre 0 y 2 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 1.25 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 2 y 11 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 2.5 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 11 y 18 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Si usa más Verdye del que debe Informe a su médico si cree que le han administrado demasiado medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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. 2022007930 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, 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 obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado 20211132936

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

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1 IMJUDO®

Expediente : 20243000
Radicado : 20221277558
Fecha : 29/12/2022

Página 149 de 739

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

Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Tremelimumab.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

IMJUDO®, en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable (uHCC).

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS SEVERAS Y FATALES

IMJUDO® es un anticuerpo monoclonal que bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas por la vía de CTLA-4, eliminando así la inhibición de la respuesta inmunitaria. En combinación con durvalumab, un inhibidor de PD-L1, estos fármacos tienen el potencial de inducir reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas inmunomediadas enumeradas aquí pueden no incluir todas las posibles reacciones graves y mortales inmunomediadas.

En cualquier sistema orgánico o tejido pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales. Las reacciones adversas inmunomediadas se pueden presentar en cualquier momento después de iniciar IMJUDO® en combinación con durvalumab. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas se manifiestan generalmente durante el tratamiento, también se pueden manifestar después de discontinuar IMJUDO® y/o durvalumab.

La identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de IMJUDO® en combinación con

Página 150 de 739

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

durvalumab. Vigilar los signos y síntomas que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes inmunomediadas. Evaluar la química clínica, incluyendo enzimas hepáticas, creatinina, nivel de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y función tiroidea al inicio y antes de cada dosis. Establecer un tratamiento médico con prontitud, incluyendo la consulta con especialista si es necesario.

Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® y durvalumab dependiendo de la severidad.

En general, si la combinación de IMJUDO® y durvalumab requiere interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroide sistémico (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) hasta obtener mejoría a Grado 1 o menos. Al mejorar a Grado 1 o menos, iniciar reducción gradual del corticosteroide y continuar reduciendo durante al menos 1 mes. Considerar la posibilidad de administrar otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se controlen con el tratamiento corticosteroide.

A continuación, se comentan las guías de manejo de la toxicidad para las reacciones adversas que no requieren necesariamente esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser fatal.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 1,3% (5/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0,3%) y Grado 3(0,2%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 5 pacientes y dieron lugar a una discontinuación permanente en 1 paciente; de estos, 5 requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente (1/5) requirió otros inmunosupresores.

Colitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar colitis inmunomediada que se asocia frecuentemente a diarrea. Se ha descrito la infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los

corticosteroides. En los casos de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para excluir otras etiologías.

Ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en el 6% (23/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (3,6%). En 22 de los 23 pacientes se resolvieron los eventos y en 5 dieron como resultado discontinuación permanente. Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 20 de los 23 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron otros inmunosupresores.

Se ha observado perforación intestinal en otros estudios de IMJUDO® en combinación con durvalumab.

Hepatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar hepatitis inmunomediada, que puede ser fatal.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7,5% (29/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0,8%), Grado 4 (0,3%) y Grado 3 (4,1%). Los eventos se resolvieron en 12 de los 29 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 29 pacientes; y todos los 29 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ocho pacientes (8/29) necesitaron otros inmunosupresores.

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia adrenal: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar insuficiencia adrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluyendo reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir permanentemente IMJUDO® en combinación con durvalumab en función de la gravedad.

Se produjo insuficiencia adrenal inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 6 pacientes, y de estos, 1 paciente

requirió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Hipofisitis: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis se puede presentar con síntomas agudos asociados a con un efecto de masa, como cefalea, fotofobia o reducciones del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar tratamiento sintomático que incluya reemplazo hormonal según lo clínicamente indicado. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab, dependiendo de la severidad.

Ocurrió hipofisitis inmunomediada en el 1 (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 2 de los 4 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes, y de estos, 1 paciente recibió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Dos pacientes también necesitaron terapia endocrina.

Trastornos tiroideos: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar la terapia de reemplazo hormonal para el hipotiroidismo o instituir el manejo médico del hipertiroidismo según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir IMJUDO® en combinación con durvalumab según la severidad.

Tiroiditis: Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron in 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/6) con tiroiditis inmunomediada, de estos, 1 paciente necesitó tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluyendo terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador.

Hipertiroidismo: Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4,6% (18/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta

Página 153 de 739

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

(como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia, (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

Hipotiroidismo: Ocurrió hipotiroidismo inmunomediado en el 11% (42/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 5 de los 42 pacientes. Un paciente recibió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética: Supervisar a los pacientes para detectar hiperglicemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según lo clínicamente indicado. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab según la severidad.

Dos pacientes (0,5%; 2/388) tuvieron eventos de hiperglicemia que requirió tratamiento con insulina, que no se había resuelto en el último seguimiento.

Nefritis con disfunción renal inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar nefritis inmunomediada.

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0,1% (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,5%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 4 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada; de estos, 3 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Reacciones dermatológicas inmunomediadas

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas. Se ha presentado dermatitis exfoliativa, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con anticuerpos bloqueadores del CTLA-4 y PD-1/L-1. Los emolientes tópicos y/o corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones cutáneas leves a moderadas. Suspender o discontinuar en

forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab, dependiendo de la severidad.

Se produjo erupción cutánea o dermatitis inmunomediada en el 4,9% (19/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,3%) y Grado 3 (1,5%). Los eventos se resolvieron en 13 de los 19 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción cutánea o dermatitis inmunomediada; de estos, 12 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores.

Pancreatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar pancreatitis inmunomediada. Ocurrió pancreatitis inmunomediada en el 2,3% (9/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,3%) y Grade 3 (1,5%). Los eventos se resolvieron en 6 de los 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 9 pacientes, y de estos, 7 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas inmunomediadas se produjeron con una incidencia inferior al 1%, cada una en pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab o se notificaron con el uso de otros Inhibidores del punto de control inmunológico.

Cardíacas/vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Del sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluyendo exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Puede ocurrir uveítis, iritis, y otras toxicidades inflamatorias oculares, Algunos casos se puede asociar a desprendimiento de la retina. Se pueden presentar diversos grados de alteración visual que incluyen ceguera. Si ocurre uveítis en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar la posibilidad de síndrome similar

Página 155 de 739

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

a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que este puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida de la visión permanente.

Gastrointestinales: Gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y trastornos del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, incluyendo falla renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunológicas): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, y trombocitopenia inmunitaria.

REACCIONES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas o que ponen en peligro la vida.

Supervisar para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpir, reducir la velocidad o discontinuar en forma permanente IMJUDO® y durvalumab según la severidad. Para reacciones Grado 1 o 2 relacionadas con la infusión, considerar la posibilidad de usar pre-medicación con las dosis posteriores.

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 10 (2,6%) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab.

TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Según los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con una mayor incidencia de pérdida de embarazo.

Advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen

Página 156 de 739

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

métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMJUDO® y durante los 3 meses siguientes a la última dosis de IMJUDO®.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan en forma más detallada en otras secciones de la etiqueta.

- Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones.
- Reacciones relacionadas con la infusión [ver Advertencias y precauciones

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Carcinoma hepatocelular

La seguridad de IMJUDO® administrado en combinación con durvalumab fue evaluado en un total de 388 pacientes con uHCC en HIMALAYA, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto.

Los pacientes que recibieron IMJUDO® 300 mg administrado como una infusión intravenosa en combinación con durvalumab 1500 mg en el mismo día, seguido por durvalumab cada 4 semanas o sorafenib 400 mg dado oralmente dos veces por día.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes quienes recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron hemorragia (6%), diarrea (4%), sepsis (2,1%), neumonía (2,1%), erupción cutánea (1,5%), vómito (1,3 %), insuficiencia renal aguda (1,3 %) y anemia (1,3 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluida muerte (1 %), hemorragia intracraneal (0,5 %), paro cardíaco (0,5 %), neumonitis (0,5 %), insuficiencia hepática (0,5 %), y hepatitis inmunomediada (0,5%). Las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, diarrea, fatiga, prurito, dolor musculoesquelético, y dolor abdominal.

Página 157 de 739

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

La interrupción permanente del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 14 % de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento (≥ 1 %) fueron hemorragia (1,8 %), diarrea (1,5%), aumento de AST (1 %) y hepatitis (1 %).

Las interrupciones de la dosis o el retraso del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrieron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o el retraso de la dosificación en ≥ 1 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT (3,6 %), diarrea (3,6 %), erupción cutánea (3,6 %), aumento de amilasa (3,4 %), aumento de AST (3,1 %), aumento de lipasa (2,8 %), neumonía (1,5 %), hepatitis (1,5 %), pirexia (1,5 %), anemia (1,3 %), trombocitopenia (1 %), hipertiroidismo (1 %), neumonitis (1 %) y creatinina en sangre aumentó (1%).

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 4. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes en el estudio HIMALAYA

Reacción adversa	IMJUDO® y durvalumab N = 388		Sorafenib N = 374	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ¹	27	6	45	4,3
Dolor abdominal ¹	20	1,8	24	4
Náuseas	12	0	14	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	32	2,8	57	12
Prurito	23	0	6	0,3
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	17	1,3	18	0,8
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ¹	26	3,9	30	6
Pirexia ¹	13	0,3	9	0,3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0,3	4,3	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ¹	14	0	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ¹	22	2,6	17	0,8

¹ Representa un compuesto de varios términos relacionados.

La Tabla 5 resume las alteraciones de laboratorio que se produjeron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 5: Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el inicio, producidas en $\geq 20\%$ de los pacientes en el estudio HIMALAYA

Alteración de laboratorio ¹	IMJUDO® v durvalumab		Sorafenib	
	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²
Química				
Aspartato Aminotransferasa aumentada	63	27	55	21
Alanina Aminotransferasa aumentada	56	18	53	12
Sodio disminuido	46	15	40	11
Bilirrubina aumentada	41	8	47	11
Fosfatasa alcalina aumentada	41	8	44	5
Glucosa aumentada	39	14	29	4
Cálcio disminuido	34	0	43	0,3
Albumina disminuida	31	0,5	37	1,7
Potasio aumentado	28	3,8	21	2,6
Creatinina aumentada	21	1,3	15	0,9
Hematología				
Hemoglobina disminuida	52	4,8	40	6
Linfocitos disminuidos	41	11	39	10
Plaquetas disminuidas	29	1,6	35	3,1
Leucocitos disminuidos	20	0,8	30	1,1

¹ Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

² Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medida de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: IMJUDO® con durvalumab (rango: 367-378) y sorafenib (rango: 344-352).

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Esto permite una vigilancia continua del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Para Perú: Informar al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o al teléfono 6101515 (Anexo 1 y luego Anexo 3).

Interacciones:

No aplica

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para el carcinoma hepatocelular no reseccable.

En la Tabla 1 se presenta la dosis recomendada de IMJUDO®.

Página 159 de 739

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

Administre IMJUDO® como una infusión intravenosa después de la dilución recomendada.

Tabla 1: Dosis recomendada de IMJUDO®

Indicación	Dosis recomendada de IMJUDO®	Duración del tratamiento
uHCC	<p><u>Pacientes con un peso corporal de 30 kg y más:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Una dosis única de Imjudo¹ 300 mg seguido por durvalumab² 1500 mg en el día 1 del ciclo 1; Continúe con durvalumab 1500 mg como agente único cada 4 semanas <p><u>Pacientes con un peso corporal menor de 30 kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Una dosis única de Imjudo¹ 4 mg/kg seguido por durvalumab² 20 mg/kg en el día 1 del ciclo 1; Continúe con durvalumab 420 mg/kg como agente único cada 4 semanas 	Después del Ciclo 1 de terapia combinada, administre durvalumab como agente único cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

¹ Administrar IMJUDO® antes de durvalumab el mismo día.

² Consulte la información sobre la dosificación de durvalumab en la Información de Prescripción.

2.2 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de tratamiento. En general, suspender el régimen de tratamiento en el caso de presentar reacciones adversas severas (Grado 3) inmunomediadas. Descontinuar permanentemente el régimen de tratamiento en el caso de reacciones adversas inmunomediadas que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones recurrentes severas (Grado 3) inmunomediadas que requieran tratamiento inmunosupresor sistémico, o imposibilidad de reducir la dosis del corticosteroide a 10 mg de prednisona o su equivalente por día dentro de 12 semanas del inicio de los corticosteroides.

Las modificaciones de tratamiento recomendadas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ¹	Modificación de la dosis
Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Reacción adversa		
Severidad¹		
Modificación de la dosis		
Perforación intestinal	Cualquier Grado	Descontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado	La ALT o AST aumentan hasta más de 3 y hasta 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 1,5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender ²
	La ALT o AST aumentan hasta más de 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ³	La ALT o AST son mayores de 1 y hasta 3 veces el ULN inicialmente y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o La ALT o AST son mayores de 3 y hasta 5 veces el ULN inicialmente y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	Suspender ²
	La ALT o AST aumentan a más de 10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o descontinuar en forma permanente dependiendo de la severidad
Nefritis con disfunción renal	Grado 2 o 3 creatinina en sangre aumentada	Suspender ²
	Grado 4 creatinina en sangre aumentada	Descontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN, o DRESS	Suspender ²
	SJS, TEN, o DRESS confirmado	Descontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3, o 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión [ver Advertencias y precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior normal

¹ Basado en los Criterios de terminología común del Instituto Nacional de Cáncer para eventos adversos, versión 4.03.

² Resumir en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de reducción progresiva del corticosteroide. Descontinuar permanentemente si no hay resolución completa o parcial dentro de 12 semanas después de iniciar los esteroides o incapacidad para reducir la dosis del corticosteroide a 10 mg de prednisona o menos por día (o su equivalente) dentro de 12 semanas después de iniciar los corticosteroideos.

³ Si la AST y ALT son menores o iguales al ULN inicialmente en pacientes con compromiso hepático, suspender o descontinuar en forma permanente la administración de durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y administración

Preparación

- Inspeccionar visualmente el producto terminado en busca de partículas y decoloración. Desechar si la solución está turbia, decolorada o se observan partículas visibles
- No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario del vial(es) de IMJUDO® y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP o dextrosa inyectable al 5%, USP. Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agitar la solución. La concentración final máxima de la solución diluida debe no exceder 10 mg/mL. El volumen total de diluyente para usar con cada dosis y el peso del paciente se presenta en la Tabla 3.
- Desechar del vial(es) de IMJUDO® parcialmente usados o vacíos.

Tabla 3. Condiciones de infusión de IMJUDO®

Dosis	Peso del paciente	Volumen máximo del diluyente
300 mg	≥ 30 kg	150 mL
4 mg/kg	≥ 30 kg	80 mL

Almacenamiento de IMJUDO® diluido

- IMJUDO® no contiene un preservante.
- Administrar la solución de la infusión inmediatamente después de preparada. Si la solución de la infusión no se administra inmediatamente y es necesario almacenarla, el tiempo total desde la preparación hasta el inicio de la administración no debe ser superior a:

- o 24 horas en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F to 46°F)
- o 24 horas a temperatura ambiente a una temperatura hasta 30°C (86°F)
- No congelar.
- No agitar.

Administración

- Administrar IMJUDO® concentrado para solución para perfusión intravenosamente durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, de unión baja a proteína, de 0,2 o 0,22 micras.
- Observe al paciente durante 60 minutos después de completar la infusión de IMJUDO®. Luego administre durvalumab como una infusión intravenosa separada durante 60 minutos el mismo día.
- Use bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- No administrar simultáneamente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Según hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de IMJUDO® en mujeres embarazadas.

En estudios con animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con un mayor riesgo de rechazo inmunitario del feto en desarrollo y muerte fetal (ver Datos).

Se sabe que la inmunoglobulina humana G2 (IgG2) atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, IMJUDO® tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Página 163 de 739

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

Informar a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos:

Datos en animales:

En estudios de reproducción, la administración de tremelimumab-actl a simias cynomolgus preñadas durante el periodo de organogénesis hasta el parto no se asoció a toxicidad materna ni a efectos sobre el desarrollo embrionario a niveles de exposición aproximadamente 31 veces más altos que los observados con una dosis recomendada de 300 mg (basada en el AUC). La CTLA-4 desempeña un papel en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica materna hacia el feto para preservar las pérdidas de embarazo, los pesos fetales o las anomalías esqueléticas, viscerales o externas o los pesos de seleccionados y en la regulación inmunológica del recién nacido. En un modelo murino de embarazo, el bloqueo de CTLA-4 dio como resultado un aumento de las reabsorciones y una reducción de los fetos vivos. Ratones genéticamente modificados acoplados heterocigotos para CTLA-4 (CTLA-4+/-) dieron a luz a crías CTLA-4+/- y crías deficientes en CTLA-4 (homocigotos negativos, CTLA-4-/-) que parecían saludables al nacer. La descendencia homocigota negativa para CTLA-4-/- desarrolló signos de un trastorno linfoproliferativo y murió a las 3 o 4 semanas de edad con destrucción de tejido multiorgánico. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal a tremelimumab-actl puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunológica normal.

Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de tremelimumab-actl en la leche humana, sus efectos en el lactante o en la producción de leche. La IgG materna es conocida por estar presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada en el niño lactante a IMJUDO®. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el niño lactante, se recomienda a las mujeres lactantes no alimentar al seno durante el tratamiento con IMJUDO® y por 3

Página 164 de 739

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

meses después de la última dosis. Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con IMJUDO® para conocer las recomendaciones de lactancia, según corresponda.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

IMJUDO® puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada.

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con IMJUDO®.

Anticoncepción

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMJUDO® y durante 3 meses después de la última dosis. Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con IMJUDO® para conocer la duración recomendada de la anticoncepción, según corresponda.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de tremelimumab-actl en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 393 pacientes con uHCC tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab, 50% de los pacientes tenían 65 años o eran mayores y 13% de los pacientes tenían 75 años o más. No han sido observadas diferencias en general en la seguridad o efectividad de IMJUDO® entre los pacientes de 65 años o mayores y los adultos más jóvenes.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
------------------	--	--------------------------	---

Página 165 de 739

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

Venta Libre		Uso Institucional	
-------------	--	-------------------	--

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0, Doc ID-004998071, allegados mediante radicado 20221277558
- IPP versión: 1.0, Clave 1-2022; Doc ID-004998069 con fecha de preparación de octubre de 2022 allegados mediante radicado 20221277558

CONCEPTO: El interesado solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, Inserto versión 1.0, Doc ID-004998071, allegados mediante radicado 20221277558, IPP versión: 1.0, Clave 1-2022; Doc ID-004998069 con fecha de preparación de octubre de 2022 allegados mediante radicado 20221277558, para el producto tremelimumab (IMJUDO® 20 mg/ml), para la indicación “en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no reseccable (uHCC)”.

Como soporte presenta estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, que caracterizaron las propiedades farmacológicas de tremelimumab con respecto al mecanismo de acción, actividad antitumoral, farmacocinética, farmacodinamia y perfil toxicológico. Los estudios *in vitro* permitieron evidenciar la capacidad de tremelimumab para unirse e inhibir los efectos de CTLA-4 en las células T. Los estudios de seguridad en parámetros cardiovasculares, neurológicos y respiratorios a los 6 meses no mostraron efectos relevantes. Los estudios de toxicidad de dosis única, dosis repetidas en modelos animales, hasta los 6 meses identificaron reacciones inflamatorias del ciego y colon, piel, nódulos linfáticos periféricos, hígado, sistema hematopoyético y endocrinopatía como hipotiroidismo, cuya incidencia y severidad de los signos clínicos e histológicos aumentan con la

Página 166 de 739

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

dosis y la duración de la exposición. Estudios de desarrollo embrionario no evidenciaron señales de seguridad. Estudios de tolerancia local sin evidencia de reacciones importantes. No se desarrollaron estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, toxicidad juvenil ni en combinación con durvalumab.

Como soporte clínico, presenta:

1. Estudio fase sobre seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de durvalumab en combinación con tremelimumab en tumores sólidos.
2. Estudio fase I/II de seguridad, tolerabilidad y actividad clínica de durvalumab y tremelimumab administrados como monoterapia, o de durvalumab en combinación con tremelimumab o bevacizumab en sujetos con carcinoma hepatocelular avanzado (NCT02519348). Resultados del corte de 06 de noviembre de 2020. El diseño se realizó en 6 partes como se establece en el gráfico:

Figure S1 Study Design and Flow Diagram



D: durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
T300+D: tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
T: tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W
T75+D: tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
D1120+B15: durvalumab 1120 mg (15 mg/kg) + bevacizumab 15 mg/kg Q3W

En la parte 1 la mediana de duración del tratamiento fue de 50.73 meses, sobrevida global de 12.58 meses con tasa del 52.1% a los 12 meses y 24.7% a los 24 meses. La ORR fue del 20% (9 pacientes). En las partes 2 y 3 la sobrevida global para los brazos T300+D o T fue 17.5 meses, brazo D 12.91 meses y para el brazo T75+D 11.3 meses. La sobrevida libre de progresión para el brazo T300+D fue de 77.3%, brazo D 85.6%, 84.1% brazo T y 85.7% brazo T75+D. En la parte 4 no se ha alcanzado la mediana de SG.

Los EA considerados relacionados con el tratamiento por el investigador se produjeron con mayor frecuencia en los grupos T (84,1%) y T300+D (82,4%) que en los grupos T75+D (70,7%) y D (61,4%). La frecuencia de los EAs fue mayor en el brazo T (52,2%) que en los otros 3 brazos (43,2% a 45,1%); se observó un patrón similar para los EAs relacionados con el tratamiento (24,6% para el brazo T frente a 10,9% a 18,9% para los otros 3 brazos de tratamiento).

3. El soporte principal corresponde al estudio clínico D419CC00002 - NCT03298451 (HIMALAYA) fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico de durvalumab y tremelimumab como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

El objetivo primario fue la evaluación de la eficacia (sobrevida global) de tremelimumab 300 mg + durvalumab (T300+D) vs sorafenib (S) para superioridad. Como objetivos secundarios se evaluó la no inferioridad de D vs S, superioridad de D vs S, eficacia (SG) de D vs S y T300+D vs S a los 18, 24 y 36 meses, así como la tasa de respuesta global (ORR), mejor respuesta del paciente (BOR), duración de la respuesta (DoR), tasa de control de la enfermedad (DCR), supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo de progresión (TP), por expresión de PD-L1, calidad de vida según cuestionarios EORTC QLQ-C30 (síntomas generales), EORTC QLQ-HCC18 (específica para CA hepático, PRO-CTCAE (perspectiva del paciente), entre otros.

Entre algunos de los criterios de inclusión fueron pacientes que no habían recibido terapia sistémica previa, cáncer hepático en estadio B no elegible para terapia locoregional según la clasificación clínica de cáncer hepático de

Página 168 de 739

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

Barcelona (BCLC) puntaje 2 o 3, clasificados Child-Pugh clase A y ECOG 0 a 1 al momento de ingreso. La fecha de corte para el análisis final fue el 27 de agosto de 2021, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1:1 en subgrupos de tratamiento durvalumab, tremelimumab 75 mg en combinación durvalumab (T75+D, tremelimumab 150 mg en combinación de tremelimumab 300 mg (T300+D) y subgrupo sorafenib (S). El reclutamiento en el brazo (T75 +D) se cerró basado en una decisión de riesgo-beneficio tomada a partir del resultado de un análisis predefinido de los datos del Estudio 22.

En total fueron seleccionados 1324 pacientes, repartidos aleatoriamente en régimen T300+D (n=393), régimen T75+D (n=153), durvalumab (n=389) y sorafenib (n=389). La mediana de edad al ingreso fue de 64 años, el estatus de PD-L1 ≥ 1 % lo presentó el 38,9% de la totalidad de pacientes siendo balanceado en cada subgrupo.

En la fecha del último corte (27 de agosto de 2021), el objetivo primario en términos de mediana de supervivencia global para T300+D fue de 16,43 meses vs 13,77 meses para S, HR ajustado a factores de estratificación de 0.78 (IC 96.2%: 0.65, 0.93), $p=0.0035$.

La SG a los 18, 24 y 36 meses con IC 95% para el brazo D fue de 47.4 (42.4–52.3), brazo T300+D 48.7 (43.6, 53.5) y para el brazo S 41.5 (36.5–46.4) meses respectivamente. A los 24 meses la SG fue de 39.6, 40.5 y 32.6 meses respectivamente. A los 36 meses la SG fue de 24.7 (20-29.8), 30.7 (25.8-35.7) y 20.2 (15.8-25.1) meses respectivamente. (página 3858-5).

La comparación de no inferioridad de SG de D fue 16.6 meses vs 13.8 meses para S, HR ajustada fue 0.86, (IC 95.67%: 0.73, 1.03), dado que el límite superior del intervalo fue inferior a 1.08, se consideró no inferioridad de D; tampoco se encontraron resultados de superioridad de D sobre S, HR 0.86 (IC 95.67%: 0.73, 1.03, $p=0.0674$).

Con respecto a calidad de vida, los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-HCC18 los resultados de T300+D en comparación con D y S, no evidenciaron una diferencia estadísticamente significativa, en aspectos de

funcionamiento físico, fatiga, pérdida del apetito, náuseas, dolor en hombro, dolor abdominal e hinchazón del abdomen hasta la semana 32.

El desenlace exploratorio del cuestionario PRO-CTCAE, la autoevaluación de los pacientes encontró que los regímenes de tratamiento con el brazo T300+D y D fue bien tolerado en comparación con el régimen de S, los síntomas fueron menos frecuentes, menos severos e interfirieron menos con las actividades diarias.

Los resultados de inmunogenicidad en la fecha de corte documentaron anticuerpos anti D en el 72.5% de los pacientes del brazo D, 75.8% en el brazo T300+D. Se documentó anticuerpo anti T en el 46.% de brazo T300+D y 67.1% en el brazo T75+D. Se comparó la farmacocinética, concentración sérica en pacientes ADA positivo vs negativa tanto de D como T300, pero no se pudo llegar a conclusiones diferenciales debido a la pequeña muestra de casos ADA positivo.

Con respecto a seguridad a las 32 semanas, en los brazos D (n=388), T300+D(n=388), T75+D (n=152) y S (n= 374), se encontró cualquier evento adverso grado 3 o 4 en el 37.1%, 50.5%, 39.5% y 52.4% en cada brazo respectivamente. Cualquier evento adverso grado 3 o 4 posiblemente relacionado con el tratamiento fue de 12.9%, 25.8%, 21.1% y 36.9% respectivamente. Cualquier evento adverso con muerte posiblemente relacionada con el tratamiento fue de 0%, 2.3%, 1.3% y 0.8% respectivamente. Cualquier evento adverso serio incluido muerte fue de 29.6%, 40.5%, 34.2% y 29.7% respectivamente. Cualquier evento adverso inmune fue de 15.6%, 35.8%, 34.9% y 8.0% respectivamente.

Los eventos adversos por términos, en los brazos D, T300+D, T75+D y S, a la semana 32 fueron: trastornos gastrointestinales 50.3%, 60.8%, 52% y 70.9% respectivamente. Diarrea 14.9%, 26.5%, 21.1%, 44.7% respectivamente. Constipación 10.8%, 9.3%, 7.9% y 9.4% respectivamente. Dolor abdominal 9.5%, 11.9%, 17.1% y 16.8% respectivamente. Nausea 9.5%, 12.1%, 9.2% y 14.2% respectivamente. Trastornos en la piel y tejido subcutáneo 34.8%, 51%, 46.1% y 65% respectivamente.

4. También presenta otros estudios del medicamento en otras patologías diferentes a la indicación solicitada.

Con base en la información clínica del estudio Himalaya, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los resultados de eficacia de sobrevida global entre durvalumab (15.6 meses) y la combinación durvalumab + tremelimumab 150 (16.43 meses) mostraron resultados con diferencias modestas (HR: 0.86, IC 95%:0.73-1.02) y de T300+D fue de 16.43% (HR: 0.78, IC 95%: 25.8-35.7). En la comparación de T300+D frente a sorafenib la sobrevida global fue de 16,43 meses vs 13.77 meses, HR 0.78 (IC 96.2%: 0.65, 0.93. $p= 0.0035$), hallazgo que evidencia un beneficio muy pequeño frente a la magnitud de la frecuencia de los eventos adversos y calidad de vida sin cambios importantes en los brazos de estudio.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir para:

1. Explicar cuál es el beneficio clínico de agregar tremelimumab 300 a durvalumab teniendo en cuenta que los resultados de sobrevida global fueron comparables tanto en el estudio fase I/II y fase III

Revisada la adenda específica para Colombia relacionada con la versión 2 del PGR para el producto Imjudo se solicita:

1. Especificar en la adenda las indicaciones solicitadas a Invima.
2. Alinear el punto 7.4 del formato de presentación ASS-RSA-FM110 para el principio activo tremelimumab
3. Justificar la no inclusión de Reacciones adversas inmunomediadas en las especificaciones de seguridad teniendo en cuenta que para agencias de referencias Reacciones adversas inmunomediadas esta caracterizado como riesgo potencial importante y cuenta con medidas de minimización del riesgo adicionales.

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

Página 171 de 739

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

3.1.2.2 MINJUVI® 200mg

Expediente : 20243650
Radicado : 20221282090
Fecha : 30/12/2022
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada vial contiene Tafasitamab 200mg

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

MINJUVI en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVI en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM).

Contraindicaciones:

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.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Página 172 de 739

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

Pueden producirse reacciones relacionadas con la perfusión, que se han notificado con más frecuencia durante la primera perfusión. Es necesario observar con atención a los pacientes durante la perfusión. Debe aconsejarse a los pacientes que contacten con un profesional sanitario si experimentan signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, que incluyen fiebre, escalofríos, erupción cutánea o problemas respiratorios en las 24 horas posteriores a la perfusión. Debe administrarse premedicación a los pacientes antes de iniciar la perfusión de tafasitamab. En función de la intensidad de la reacción relacionada con la perfusión, es necesario interrumpir o suspender la perfusión de tafasitamab e instituir un tratamiento médico adecuado.

Mielosupresión

El tratamiento con tafasitamab puede causar mielosupresión grave o intensa, que incluye neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver sección 4.8). Es necesario vigilar el hemograma completo durante todo el tratamiento y antes de la administración de cada ciclo de tratamiento. En función de la intensidad de la reacción adversa, debe aplazarse la perfusión de tafasitamab (ver Tabla 1). Consulte la Ficha Técnica de lenalidomida para ver las modificaciones de la dosis.

Neutropenia

Se ha notificado neutropenia, incluido neutropenia febril, durante el tratamiento con tafasitamab. Debe considerarse la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), especialmente en los pacientes con neutropenia de Grado 3 o 4. Es necesario prever, evaluar y tratar cualquier signo o síntoma de infección.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia durante el tratamiento con tafasitamab. Debe considerarse aplazar los medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej., inhibidores antiplaquetarios, anticoagulantes). Debe advertirse a los pacientes que notifiquen los signos o síntomas de hematoma o hemorragia de manera inmediata.

Infecciones

Se han producido infecciones mortales y graves, que incluyen infecciones oportunistas, en pacientes durante el tratamiento con tafasitamab. Tafasitamab solo debe administrarse a pacientes con una infección activa si la infección se trata de manera adecuada y está bien controlada. Los pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes pueden presentar un mayor riesgo de infección y deben ser objeto de la debida vigilancia.

Debe aconsejarse a los pacientes que contacten con un profesional sanitario si aparece fiebre u otros signos de posible infección, como escalofríos, tos o dolor al orinar.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento combinado con tafasitamab. Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas o signos neurológicos nuevos o que empeoren que puedan sugerir LMP. Si se sospecha LMP, se debe suspender inmediatamente la administración de tafasitamab. Se debe considerar la derivación a un neurólogo. Las medidas de diagnóstico apropiadas pueden incluir imagen por resonancia magnética (IRM), análisis de líquido cefalorraquídeo para detectar ADN viral del virus John Cunningham (JC) y evaluaciones neurológicas repetidas. Si se confirma la (LMP), tafasitamab debe interrumpirse de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con una alta carga tumoral y un tumor de proliferación rápida pueden presentar un riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral. En pacientes con LDLBG, se ha observado síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con tafasitamab. Deben tomarse las medidas/profilaxis adecuadas de acuerdo con las directrices locales antes del tratamiento con tafasitamab. Es necesario observar con atención a los pacientes para detectar síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con tafasitamab.

Inmunizaciones

No se ha investigado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas tras el tratamiento con tafasitamab y no se recomienda vacunar con vacunas vivas de forma concomitante con el tratamiento con tafasitamab.

Excipiente

Este medicamento contiene 37,0 mg de sodio por cada 5 viales (la dosis de un paciente de 83 kg de peso) equivalente a 1,85 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son: infecciones (73 %), neutropenia (51 %), astenia (40 %), anemia (36 %), diarrea (36 %) y trombocitopenia (31 %), tos (26 %), edema periférico (24 %), pirexia (24 %) y disminución del apetito (22 %).

Página 174 de 739

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infección (26 %), incluyendo neumonía (7 %) y neutropenia febril (6 %). Tafasitamab se suspendió de manera permanente debido a una reacción adversa en el 15 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes causantes de la suspensión permanente de tafasitamab fueron infecciones e infestaciones (5 %), trastornos del sistema nervioso (2,5 %) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (2,5 %).

La frecuencia de modificación o interrupción de la dosis debido a reacciones adversas fue del 65 %. Las reacciones adversas más frecuentes causantes de la interrupción del tratamiento fueron tafasitamab trastornos de la sangre y del sistema linfático (41 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se enumeran según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el ensayo fundamental de fase II MOR208C203 (L-MIND), con 81 pacientes. Los pacientes fueron expuestos a tafasitamab durante 7,7 meses de mediana. Las frecuencias de las reacciones adversas en los ensayos clínicos se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por cualquier causa, en que una parte de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener causas distintas del medicamento, como la enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes con LDLBG recidivante o resistente al tratamiento que recibieron de tafasitamab en el ensayo clínico MOR208C203 (L-MIND)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas+. Incluyendo infecciones oportunistas con resultado mortal (p. ej., aspergilosis broncopulmonar, bronquitis, neumonía, infección de las vías urinarias)
	Frecuentes	Sepsis (incluida sepsis neutropénica)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma basocelular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril+, neutropenia+, trombocitopenia+, anemia, leucocitopenia+
	Frecuentes	Linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipogammaglobulinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
	Frecuentes	Hipocalcemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, parestesia, disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, tos
	Frecuentes	Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, transaminasas elevadas (incluye ALT o AST elevadas), gamma-glutamilttransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea (incluye diferentes tipos de erupción cutánea, p. ej., erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa)
	Frecuentes	Prurito, alopecia, eritema, hipermidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor dorsal, espasmos musculares
	Frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia**
	Frecuentes	edema periférico, pirexia

Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso, proteína C reactiva elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacción relacionada con la infusión

+En el texto de abajo se da más información sobre esta reacción adversa.

++ Astenia incluye astenia, fatiga y malestar general

En comparación con la incidencia con el tratamiento de combinación con lenalidomida, la incidencia de reacciones adversas no hematológicas con tafasitamab en monoterapia descendió al menos el 10 % en

disminución del apetito, astenia, hipopotasemia, estreñimiento, náuseas, espasmos musculares, disnea y proteína C reactiva elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con tafasitamab puede causar mielosupresión grave o intensa, que incluye neutropenia, trombocitopenia y anemia.

En el estudio L-MIND, se observó mielosupresión (es decir, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia o anemia) en el 65,4 % de los pacientes tratados con tafasitamab. La mielosupresión se trató con la reducción o interrupción de lenalidomida, la interrupción de tafasitamab o la administración de G- CSF. La mielosupresión provocó la interrupción de tafasitamab en el 41 % y su suspensión en el 1,2 %.

Neutropenia/Neutropenia febril

La incidencia de neutropenia fue del 51 %. La incidencia de neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 49 % y de neutropenia febril de Grado 3 o 4, del 12 %. La mediana de duración de cualquier reacción adversa de neutropenia fue de 8 días (intervalo 1 a 222 días); la mediana de tiempo hasta el inicio de la primera aparición de neutropenia fue de 49 días (intervalo de 1 a 994 días).

Trombocitopenia

La incidencia de trombocitopenia fue del 31 %. La incidencia de trombocitopenia de Grado 3 o 4 se situó en el 17 %. La mediana de duración de cualquier reacción adversa de trombocitopenia fue de 11 días (intervalo de 1 a 470 días); la mediana de tiempo hasta el inicio de la primera aparición de trombocitopenia fue de 71 días (intervalo de 1 a 358 días).

Anemia

La incidencia de la anemia fue del 36 %. La incidencia de la anemia de Grado 3 o 4 fue del 7 %. La mediana de duración de cualquier reacción adversa de anemia fue de 15 días (intervalo de 1 a 535 días); la mediana de tiempo hasta el inicio de la primera aparición de anemia fue de 49 días (intervalo de 1 a 1 129 días).

Cuando los pacientes del estudio L-MIND pasaron de tafasitamab y lenalidomida en la fase de tratamiento de combinación a tafasitamab solo en la fase de monoterapia ampliada, la incidencia de acontecimientos hematológicos descendió al menos en el 20 % en el caso de la neutropenia, trombocitopenia y anemia; no se notificaron casos de neutropenia febril con tafasitamab en monoterapia.

Infecciones

En el estudio L-MIND, el 73 % de los pacientes contrajeron infecciones. La incidencia de infecciones de Grado 3 o 4 fue del 28 %. Las infecciones de Grado 3 o superior notificadas con más frecuencia fueron neumonía (7 %), infecciones de las vías respiratorias (4,9 %), infecciones urinarias (4,9 %) y sepsis (4,9 %). La infección fue mortal en < 1 % de los pacientes (neumonía) en los 30 días posteriores al último tratamiento.

La mediana de tiempo hasta la primera aparición de infección de Grado 3 o 4 fue de 62,5 días (4 a 1014 días). La mediana de duración de cualquier infección fue de 11 días (1 a 392 días). En la sección 4.4 se dan recomendaciones para el tratamiento de las infecciones. La infección provocó la interrupción de las dosis de tafasitamab en el 27 % y la suspensión de tafasitamab en el 4,9 %.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio L-MIND, el 6 % de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión. Todas las reacciones relacionadas con la perfusión fueron de Grado 1 y se resolvieron en el día de aparición. El 80 % de estas reacciones se produjeron durante el ciclo 1 o 2. Los síntomas incluyeron escalofríos, rubor, disnea e hipertensión.

Inmunogenicidad

En los 245 pacientes tratados con tafasitamab, no se observaron anticuerpos surgidos durante el tratamiento ni anticuerpos anti- tafasitamab potenciados por el tratamiento. Se detectaron anticuerpos anti-tafasitamab preexistentes 17/245 pacientes (6,9 %) sin que afectaran a la farmacocinética, eficacia o seguridad de tafasitamab.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

De los 81 pacientes tratados en el estudio L-MIND, 56 (69 %) tenían > 65 años de edad. Los pacientes > 65 años de edad experimentaron una incidencia numéricamente superior de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) graves (55 %) que los pacientes ≤ 65 años (44 %).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

MINJUVI debe ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Premedicación recomendada

Debe administrarse una premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión entre 30 minutos y 2 horas antes de la infusión de tafasitamab. En los pacientes que no experimenten reacciones relacionadas con la infusión durante las primeras 3 infusiones, la premedicación es opcional en las infusiones posteriores.

La premedicación puede incluir antipiréticos (p. ej., paracetamol), bloqueantes de los receptores de la histamina H1 (p. ej. difenhidramina), antagonistas de los receptores de la histamina H2 (p. ej., cimetidina) o glucocorticoesteroides (p. ej., metilprednisolona).

Tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión

Si se produce una reacción relacionada con la infusión (Grado 2 y superiores), es necesario interrumpir la infusión. Además, debe iniciarse un tratamiento médico adecuado de los síntomas. Una vez que los signos y síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, es posible reiniciar la infusión de MINJUVI a una velocidad reducida (ver Tabla 1).

Si un paciente ha experimentado una reacción relacionada con la infusión de Grado 1 a 3, es necesario administrar una premedicación antes de las infusiones posteriores de tafasitamab.

Posología

Página 179 de 739

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

La dosis recomendada de MINJUVI es de 12 mg por kg de peso corporal administrados en forma de infusión intravenosa de acuerdo con el calendario siguiente:

Ciclo 1: infusión el día 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo.

Ciclos 2 y 3: infusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.

Ciclo 4 hasta la progresión de la enfermedad: infusión el día 1 y 15 de cada ciclo. Cada ciclo tiene 28 días.

Además, los pacientes deben autoadministrarse las cápsulas de lenalidomida a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo. La dosis inicial y la posología posterior puede ajustarse de acuerdo con la ficha técnica o el resumen de características del producto (RCP) de lenalidomida.

MINJUVI se administra en combinación con lenalidomida durante un máximo de doce ciclos.

El tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse después de un máximo de 12 ciclos de terapia de combinación. Los pacientes deben continuar recibiendo las infusiones de MINJUVI en monoterapia el día 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis

En la Tabla 1 se indican las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas. Para las modificaciones de la dosis de lenalidomida, consulte también la Ficha Técnica de lenalidomida.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la Infusión	Grado 2 (moderada)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión de MINJUVI Inmediatamente y tratar los signos y síntomas. • Una vez que los signos y los síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, reanudar la infusión de MINJUVI a no más del 50 % de la velocidad a la que se produjo la reacción. Si el paciente no experimenta más reacciones en el plazo de 1 hora y las constantes vitales se mantienen estables, es posible aumentar la velocidad de infusión cada 30 minutos, según se tolere, hasta la velocidad a la que se produjo la reacción.
	Grado 3 (grave)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión de MINJUVI Inmediatamente y tratar los signos y síntomas. • Una vez que los signos y los síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, reanudar la infusión de MINJUVI a no más del 25 % de la velocidad a la que se produjo la reacción. Si el paciente no experimenta más reacciones en el plazo de 1 hora y las constantes vitales se mantienen estables, es posible aumentar la velocidad de perfusión cada 30 minutos hasta un máximo del 50 % de la velocidad a la que se produjo la reacción. • Si la reacción reaparece después de la reexposición, detener la perfusión Inmediatamente.
	Grado 4 (potencialmente mortal)	<ul style="list-style-type: none"> • Detener la perfusión Inmediatamente y suspender de manera permanente la administración de MINJUVI.

Mielosupresión	Recuento de trombocitos inferior a 50 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Aplazar MINJUVI y lenalidomida y vigilar el hemograma completo semanalmente hasta que el recuento de trombocitos sea 50 000/μl o superior. • Reanudar MINJUVI a la misma dosis y lenalidomida a una dosis reducida si los trombocitos vuelven a ser \geq 50 000/μl. Consulte la Ficha Técnica de lenalidomida para ver las modificaciones de la dosis.
	Recuento de neutrófilos inferior a 1 000/ μ l durante al menos 7 días o Recuento de neutrófilos inferior a 1 000/ μ l con un aumento de la temperatura corporal a 38 °C o más o Recuento de neutrófilos inferior a 500/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Aplazar MINJUVI y lenalidomida y vigilar el hemograma completo semanalmente hasta que el recuento de neutrófilos sea 1 000/μl o superior. • Reanudar MINJUVI a la misma dosis y lenalidomida a una dosis reducida si los neutrófilos vuelven a ser \geq 1 000/μl. Consulte la Ficha Técnica de lenalidomida para ver las modificaciones de la dosis.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años).

Página 182 de 739

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos de pacientes con insuficiencia renal grave para emitir recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave para emitir recomendaciones posológicas.

Forma de administración

MINJUVI se administra por vía intravenosa una vez reconstituido y diluido.

- En la primera perfusión del ciclo 1, la velocidad de la perfusión intravenosa debe ser de 70 ml/h durante los 30 primeros minutos. Después, la velocidad debe incrementarse para terminar la primera perfusión en un periodo de 2,5 horas.
- Todas las infusiones posteriores deben administrarse en un periodo de entre 1,5 y 2 horas.
- En caso de reacciones adversas, considerar las recomendaciones de modificaciones de la dosis que se indican en la Tabla 1.
- MINJUVI no debe administrarse conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- MINJUVI no debe administrarse en forma de pulso o bolo intravenoso.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	X

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1, Basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221282090
- IPP versión 1, Basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221282090

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221282090 se solicita la aprobación de evaluación farmacológica para el principio activo tafasitamab en presentación de polvo para concentrado para solución para perfusión (Minjuvi MR) en la indicación “... tafasitamab en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVI en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM)”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir versión 1, Basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221282090.

Como soportes presenta:

Estudios preclínicos suficientes que demuestran la actividad antitumoral de tafasitamab y de la asociación con lenalidomida; adicionalmente que tafasitamab induce inmunogenicidad neutralizante, tiene la cinética de un anticuerpo monoclonal y produce eliminación de células B, no se evidenció otra toxicidad.

Estudio NCT01161511 (XmAb®5574-01) de fase 1 para evaluar tolerabilidad, seguridad y cinética que incluyó 27 pacientes, que evidencia que la cinética de tafasitamab correspondiente a un anticuerpo monoclonal, tiene actividad sobre linfocitos B tumorales y normales y genera respuesta de inmunogenicidad en 8 de los sujetos.

Página 184 de 739

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

Estudio NCT01685008 (MOR208C201) de fase 2a, abierto en curso, que incluye 92 pacientes que reciben tafasitamab como agente único, para evaluar la eficacia, seguridad, PK y PD de tafasitamab en pacientes adultos con diferentes subtipos de linfoma no Hodgkin en recaída o refractario, que han recibido al menos una terapia previa que contiene rituximab (RTX) como uno de los tratamientos (n=92; 35 pacientes con LDCBG).

Soporte clínico principal para la indicación NCT02399085 (MOR208C203, L-MIND) de fase 2 en curso 81 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento. Los investigadores reportan que para el 30 de noviembre de 2018 se alcanzó el criterio de valoración principal, se reporta que Tafasitamab + lenalidomida logró una tasa de respuesta objetiva (ORR) en 47 (58,8 %) de los pacientes (total de pacientes analizados; n = 80), lo que superó el umbral preespecificado del 35 %.

En el corte de datos del 30 de octubre de 2020 (fecha de corte de datos del Informe de estudio clínico: 30 de octubre de 2020), la mediana del tiempo de seguimiento para la sobrevida global (SG) fue de 42,7 meses [IC del 95 %: 38,0, 47,2]. En general, 41 (46,3%) pacientes del total de análisis (n = 80) fallecieron. Treinta y nueve (39) pacientes fueron censurados en el análisis de sobrevida global (OS), incluidos 7 pacientes censurados debido a que se perdieron en el seguimiento de OS (otros motivos principales de censura fueron el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o >2 evaluaciones de tumores faltantes). La mOS fue de 33,5 meses (IC del 95 %: 18,3, NR).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que recibieron tafasitamab en combinación con lenalidomida fueron neutropenia (51 %), anemia (37%), diarrea (36 %), trombocitopenia (31 %), tos (27 %), edema periférico (24%), pirexia (24%) y disminución del apetito (22%). En general, 64 (79,0%) pacientes requirieron una interrupción temporal de tafasitamab, de los cuales el 73,4% de los casos se debieron a eventos adversos. El evento adverso emergente del tratamiento (EAET) más frecuente que provocó la interrupción del tratamiento con tafasitamab (\pm lenalidomida) y lenalidomida (\pm tafasitamab) fue la neutropenia (28 [34,6 %] pacientes y 24 [29,6 %] pacientes, respectivamente).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 53 % de los pacientes que recibieron tafasitamab. Los eventos adversos serios (SAEs más frecuentes fueron neumonía (7 pacientes [8,6 %]), neutropenia febril (5 pacientes [6,2 %]), embolia pulmonar (3 pacientes [3,7 %]), bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva (los 2 pacientes [2,5%]).

Como soportes adicionales, presenta informe de estudio NCT04150328 (MOR208C206) observacional retrospectivo, en el que comparó los resultados de 76 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento tratados en “mundo real” con lenalidomida con los tratados con la asociación de lenalidomida más tafasitamab en el estudio soporte principal NCT02399085 (MOR208C203, L-MIND), con el propósito de estimar la contribución de tafasitamab a la combinación de tafasitamab + lenalidomida

El criterio principal de valoración se cumplió con una ORR significativamente mayor en la cohorte de combinación frente a la cohorte de monoterapia con lenalidomida (67,1 % frente a 34,2 %; ORR 3,9 [IC del 95 %: 1,9-8,1], $p < 0,0001$).

Estudio MOR208C213 observacional de cohorte retrospectiva de pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento para comparar los desenlaces obtenidos en los pacientes que recibieron tratamiento en “mundo real” con los que recibieron tafasitamab más lenalidomida en el estudio soporte principal NCT02399085 (MOR208C203, L-MIND), estudio en curso, sin resultados a la fecha.

Estudio NCT05429268 (INCMOR 0208-305, firmMIND) Seguridad y eficacia. Fase III, brazo único, etiqueta abierta, tafasitamab + lenalidomida en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario, en curso incluirá 81 pacientes, sin resultados a la fecha.

Otros estudios con tafasitamab en asociaciones o indicaciones diferentes, algunos en curso y otros finalizados: NCT02763319 (MOR208C204 (B-MIND) , NCT01685021 (MOR208C202, B-ALL), NCT02639910 (MOR208C205, COSMOS), NCT04134936 (MOR208C107, First-MIND), NCT04824092 (MOR208C310 FRONT-MIND)

La Sala considera que la evidencia presentada tiene alto riesgo de sesgo y no informa claramente sobre el potencial beneficio del tratamiento propuesto en la sobrevida global ni en la calidad de vida de los pacientes, por tanto, recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional con bajo riesgo de sesgo que permita realizar una evaluación adecuada del balance beneficio riesgo de la combinación de tafasitamab y lenalidomida en pacientes "...adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM)".

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

3.1.2.3 XENPOZYME ® 20 mg

Expediente : 20243852
Radicado : 20221282492
Fecha : 30/12/2022
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Vial de 20 mg: Cada vial de 20 mg contiene 21,2 mg de olipudasa alfa.

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Xenpozyme (olipudasa alfa) está indicado como terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento a largo plazo de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) de la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) en pacientes pediátricos y adultos.

Contraindicaciones:

Xenpozyme está contraindicado:

En pacientes con hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) a la olipudasa alfa o a cualquiera de los excipientes, cuando la desensibilización personalizada no tuvo éxito.

Precauciones y advertencias:

REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN (RAIs)

Se produjeron RAIs en aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con Xenpozyme en los estudios clínicos. Estas RAIs incluyeron reacciones de hipersensibilidad y reacciones de fase grave. Las RAIs más frecuentes fueron cefalea, urticaria, pirexia, náuseas y vómito. Las RAIs se produjeron típicamente entre el momento de la infusión y hasta 24 horas después de la finalización de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con Xenpozyme. En los estudios clínicos, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 7 (17,5%) pacientes adultos y en 9 (45%) pacientes pediátricos, incluyendo un paciente pediátrico quien experimentó anafilaxia. Independientemente del programa de estudio clínico, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con Xenpozyme experimentó 2 reacciones anafilácticas. En ambos pacientes pediátricos con anafilaxia, se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa.

Reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas notificadas en más de un paciente adulto incluyeron urticaria, eritema y prurito. En pacientes pediátricos, las reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas notificadas en más de un paciente incluyeron urticaria, eritema y erupción cutánea.

Manejo

Los pacientes deben ser observados con atención durante y por un período de tiempo apropiado después de la infusión, basado en el juicio clínico. Informar a los pacientes de los posibles síntomas de hipersensibilidad/anafilaxia e instruirles en solicitar atención médica inmediata si se presentan los síntomas. El manejo de las RAIs deberá basarse en

Página 188 de 739

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

la gravedad de los signos y síntomas y puede incluir la interrupción temporal del tratamiento con Xenpozyme, reduciendo la velocidad de infusión y/o el tratamiento médico adecuado.

Si se produce una hipersensibilidad grave o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente el uso de Xenpozyme y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. El paciente que experimentó anafilaxia en el estudio clínico se sometió a un régimen de desensibilización personalizado que le permitió reanudar el tratamiento con Xenpozyme. Los riesgos y beneficios de la readministración de Xenpozyme tras anafilaxia o reacción de hipersensibilidad grave deben ser considerados. Si se considera la readministración de Xenpozyme después de una anafilaxia, el médico tratante debe ponerse en contacto con el representante local de Sanofi Genzyme para pedir asesoramiento. En este tipo de pacientes, se debe extremar la precaución, disponiendo de medidas de reanimación adecuadas, cuando se readministre Xenpozyme.

Los médicos pueden considerar la realización de pruebas de anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa en pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad graves.

Si se producen RAIs leves o moderadas, la velocidad de infusión puede disminuirse o detenerse temporalmente, la duración de cada paso para una infusión individual puede aumentarse, y/o la dosis de Xenpozyme puede reducirse. Si un paciente requiere una reducción de la dosis, el reescalamiento debe seguir el escalamiento de dosis descrito en la Tabla 1 y la Tabla 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente.

Los pacientes no fueron premedicados rutinariamente antes de la infusión de Xenpozyme en los estudios clínicos. Se utilizaron medicamentos (por ejemplo, antihistamínicos, antipiréticos, glucocorticoides) antes o después de las infusiones de Xenpozyme en algunos pacientes. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia de estos tratamientos para mejorar las reacciones de hipersensibilidad recurrentes de leves a moderadas.

ELEVACIÓN TRANSITORIA DE LAS TRANSAMINASAS

Se notificaron elevaciones transitorias de transaminasas (ALT o AST) dentro de las 24 y 48 horas después de las infusiones en 4 pacientes adultos y 7 pediátricos durante la fase de escalamiento de dosis con Xenpozyme en estudios clínicos. En el momento de la

siguiente infusión programada, estos niveles elevados de transaminasas generalmente volvieron a los niveles observados antes de la infusión de Xenpozyme.

Después de 52 semanas de tratamiento, la mayoría de los pacientes con niveles elevados de transaminasas al inicio tenían valores dentro del rango normal.

Los niveles de transaminasas (ALT y AST) deben obtenerse dentro de 1 mes anterior al inicio del tratamiento con Xenpozyme. Durante el escalonamiento de dosis o al reanudar el tratamiento después de haber omitido dosis, los niveles de transaminasas deben obtenerse dentro de las 72 horas anteriores a la siguiente infusión programada de Xenpozyme. Si el nivel de transaminasas basal o el nivel de transaminasas previo a la infusión es >2 veces el ULN durante el escalonamiento de la dosis, deberán obtenerse niveles adicionales de transaminasas dentro de las 72 horas siguientes a la finalización de la infusión. Si los niveles de transaminasas son elevados por encima del basal y >2 veces el ULN, la dosis Xenpozyme puede ajustarse (repetir o reducir a la dosis anterior) o el tratamiento puede suspenderse temporalmente, según criterio clínico.

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento recomendada, las pruebas de transaminasas pueden realizarse como parte del seguimiento clínico de rutina de la ASMD.

REPRODUCCIÓN

EMBARAZO

Mujeres en edad fértil.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Xenpozyme.

Se aconseja a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 14 días posteriores a la última dosis si se interrumpe Xenpozyme.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Xenpozyme en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para el desarrollo. No se recomienda el

Página 190 de 739

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

uso de Xenpozyme durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

LACTANCIA

No hay datos disponibles sobre la presencia de Xenpozyme en la leche humana, efectos sobre la producción de leche o sobre el lactante. Se ha detectado olipudasa alfa en la leche de ratones lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, puede estar presente en la leche humana. No se pueden extraer conclusiones sobre si Xenpozyme es seguro o no durante la lactancia. No debe utilizarse Xenpozyme durante la lactancia a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el niño lactante.

FERTILIDAD

No se dispone de datos en humanos para determinar los efectos potenciales de Xenpozyme en la fertilidad masculina y femenina. Los datos en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en machos ni hembras en ratones.

CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se ha notificado hipotensión en estudios clínicos, Xenpozyme puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

SOBREDOSIS

SIGNOS Y SÍNTOMAS

No se ha notificado ninguna sobredosis de olipudasa alfa en estudios clínicos. Utilizando un régimen de escalonamiento de dosis, se han administrado dosis intravenosas de Xenpozyme de hasta 3 mg/kg en estudios clínicos.

MANEJO

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Xenpozyme. Para el manejo de eventos adversos relacionadas con la sobredosis de Xenpozyme.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando es aplicable:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy raros $< 0,01\%$; No se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Resumen del perfil de seguridad

El análisis de seguridad agrupado de 4 estudios clínicos (DFI13412, DFI12712/ASCEND, DFI13803/ASCEND-Peds, y LTS13632) incluyó un total de 60 pacientes (40 adultos y 20 pediátricos) tratados con Xenpozyme a dosis de hasta 3 mg/kg cada 2 semanas.

Se notificaron reacciones adversas graves en 1 (2,5%) paciente adulto y 4 (20%) pacientes pediátricos. El paciente adulto tuvo un evento de extrasístoles en el contexto de una historia de cardiomiopatía. En pacientes pediátricos, las reacciones adversas graves fueron reacción anafiláctica, urticaria, erupción cutánea, hipersensibilidad y aumento del nivel de alanina aminotransferasa. Ninguna reacción adversa condujo a la interrupción permanente del tratamiento.

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificados con mayor frecuencia (que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Xenpozyme) fueron cefalea, pirexia, urticaria, náuseas, vómito, dolor abdominal, mialgia, prurito y aumento de la proteína C reactiva. Los eventos adversos notificados en pacientes tratados con Xenpozyme en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Eventos adversos en pacientes tratados con Xenpozyme en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Anafilaxia e hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos oculares		Hiperemia ocular, malestar ocular, prurito ocular
Trastornos cardiacos		Palpitaciones, taquicardia

Página 192 de 739

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

Trastornos vasculares		Hipotensión, sofocos, enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Edema faríngeo, opresión en la garganta, sibilancias, irritación de laringe, disnea, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, vómito	Diarrea, dolor abdominal superior, molestias abdominales
Trastornos hepatobiliares		Dolor hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, prurito	Angioedema, erupción fija, erupción papular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción morbiliforme, pápula, mácula, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia	Dolor, escalofríos, dolor en el lugar del catéter, reacción relacionada con el lugar del catéter, prurito en el lugar del catéter, hinchazón en el lugar del catéter, fatiga, astenia
Investigaciones	Aumento de la proteína C reactiva	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la ferritina sérica, Proteína C reactiva anormal, aumento de la temperatura corporal

Reacciones asociadas a la infusión (RAIs), incluidas reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas.

Se notificaron RAIs en 22 de 40 (55%) pacientes adultos y 13 de 20 (65%) pacientes pediátricos. Los síntomas de RAIs notificados en al menos 3 pacientes adultos ($\geq 7,5\%$) fueron cefalea (22,5%), náuseas (15%), urticaria (12,5%), artralgia (10%), mialgia (10%), pirexia (10%), prurito (7,5%), vómito (7,5%) y dolor abdominal (7,5%). Los síntomas de RAIs notificados en al menos dos pacientes pediátricos fueron ($\geq 10\%$): pirexia (40%), urticaria (35%), vómito (30%), cefalea (20%), náuseas (20%) y erupción cutánea (15%). Las RAIs se produjeron típicamente entre el tiempo de infusión y las 24 horas después del final de la infusión. La mayoría de las RAIs se evaluaron como leves o moderadas.

Página 193 de 739

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

Las RAIs relacionadas con la hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, se produjeron en 16 (26,7%) pacientes, 7 (17,5%) adultos y 9 (45%) pediátricos en estudios clínicos. Los síntomas de las RAIs relacionados con hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia fueron urticaria (20%), prurito (6,7%), eritema (6,7%) y erupción cutánea (5%).

Un paciente pediátrico en los estudios clínicos incurrió en una reacción anafiláctica grave. También, de forma independiente al programa de estudios clínicos, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con Xenpozyme experimentó 2 reacciones anafilácticas. En ambos pacientes se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa.

En 2 pacientes adultos y en 3 pacientes pediátricos, los síntomas de RAIs se asociaron a cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej. proteína C reactiva, ferritina) indicativos de reacción de fase aguda según lo notificado por el investigador. Todos los eventos se pueden gestionar como otras RAIs.

Elevaciones de las transaminasas

Se produjeron elevaciones transitorias de las transaminasas (ALT o AST) dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la infusión en algunos pacientes tratados con Xenpozyme durante la fase de escalonamiento de dosis en los estudios clínicos. Estas elevaciones por lo general regresaron a los niveles de transaminasas previos a la infusión para la siguiente infusión programada.

En general, tras 52 semanas de tratamiento con Xenpozyme, la media de ALT disminuyó un 45,9% y la media de AST disminuyó un 40,2%, en comparación con los niveles basales. En los pacientes adultos, todos los 16 pacientes con una ALT basal elevada tuvieron una ALT dentro del rango normal y 10 de 12 pacientes adultos con una AST basal elevada tuvieron una AST dentro del rango normal.

Excepto por una mayor incidencia de RAIs relacionadas con hipersensibilidad en pacientes pediátricos en comparación con los adultos, el perfil de seguridad de Xenpozyme en pacientes pediátricos y adultos fue similar.

Uso a largo plazo

En general, el patrón de eventos adversos observado en pacientes adultos y pediátricos quienes participaron en las respectivas fases de extensión del estudio clínico fue consistente con el observado durante los estudios anteriores.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos. Puesto que la olipudasa alfa es una proteína humana recombinante, no se esperan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

GENERAL

La administración de Xenpozyme debe ser supervisada por un profesional de la salud con experiencia en la administración de productos biológicos y con acceso a un apoyo médico adecuado para gestionar posibles reacciones severas, como reacciones de hipersensibilidad sistémica graves. Durante la fase de mantenimiento del tratamiento, Xenpozyme puede ser administrado en casa por un profesional de la salud.

Posología

Fase de escalonamiento de dosis

El rápido metabolismo de la esfingomielina (SM) por Xenpozyme genera productos de degradación proinflamatorios, que pueden inducir reacciones asociadas a la infusión y/o elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. Un régimen de escalonamiento de dosis puede minimizar la mayoría de estos eventos adversos.

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,1 mg/kg para adultos (consulte el apartado de dosis omitidas para obtener más información) y, posteriormente, la dosis debe aumentarse de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis presentado en la Tabla 1.

Tabla 1: Régimen de escalonamiento de dosis en adultos

Pacientes adultos (≥ 18 años)	
Primera dosis (Día 1/Semana 0)	0,1 mg/kg
Segunda dosis (Semana 2)	0,3 mg/kg
Tercera dosis (Semana 4)	0,3 mg/kg
Cuarta dosis (Semana 6)	0,6 mg/kg
Quinta dosis (Semana 8)	0,6 mg/kg
Sexta dosis (Semana 10)	1 mg/kg
Séptima dosis (Semana 12)	2 mg/kg
Octava dosis (Semana 12)	3 mg/kg (dosis de mantenimiento recomendada)

Obtener los niveles basales de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) dentro del mes anterior al inicio del tratamiento. Obtener los niveles de transaminasa dentro de las 72 horas anteriores a la siguiente dosis durante cualquier fase de escalonamiento de dosis.

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de Xenpozyme es de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes con IMC > 30

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30, el peso corporal que se utiliza para calcular la dosis de Xenpozyme se estima mediante el siguiente método (para el escalonamiento de dosis y las fases de mantenimiento).

Peso corporal (kg) que se utilizará para el cálculo de la dosis = $30 \times (\text{altura actual en m})^2$

Ejemplo:

Para un paciente con: IMC de 38
 peso corporal de 110 kg
 estatura de 1,70 m.

La dosis por suministrar se calculará utilizando un peso corporal de $30 \times 1,72 = 86,7$ kg.

Dosis omitidas

Se considera que se ha omitido una dosis cuando no se administra dentro de los 3 días siguientes a la fecha programada. Cuando una dosis de Xenpozyme es omitida,

Página 196 de 739

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

administrar la siguiente dosis como se describe a continuación tan pronto como sea posible. Posteriormente, la administración debe programarse cada 2 semanas a partir de la fecha de la última administración.

Durante la fase de escalonamiento de dosis:

- Si se omite 1 infusión: administrar la última dosis tolerada, antes de reanudar el escalonamiento de dosis, de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis en adultos (Tabla 1).
- Si se omiten 2 infusiones consecutivas: administrar 1 dosis por debajo de la última dosis tolerada (utilizando una dosis mínima de 0,3 mg/kg), antes de reanudar el escalonamiento de dosis según la Tabla 1.
- Si se omiten 3 o más infusiones consecutivas: reanudar el escalonamiento de dosis a 0,3 mg/kg según la Tabla 1.

En la siguiente infusión programada después de una dosis omitida, si la dosis administrada es de 0,3 o 0,6 mg/kg, esa dosis debe administrarse dos veces según la Tabla 1.

Durante la fase de mantenimiento:

- Si se omite 1 infusión de mantenimiento: administrar la dosis de mantenimiento y por consiguiente ajustar el cronograma de tratamiento.
- Si se omiten 2 infusiones de mantenimiento consecutivas: administrar 1 dosis por debajo de la dosis de mantenimiento (es decir, 2 mg/kg). Luego, para las infusiones posteriores, administrar la dosis de mantenimiento (3 mg/kg) cada 2 semanas
- Si se omiten 3 o más infusiones de mantenimiento consecutivas: reanudar el escalonamiento de dosis a 0,3 mg/kg de acuerdo con la Tabla 1.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,03 mg/kg para pacientes pediátricos, y la dosis debe aumentarse subsecuentemente de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis presentado en la Tabla 2.

Tabla 2: Régimen escalonamiento de dosis en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (0 a <18 años)	
Primera dosis (Día 1/Semana 0)	0,03 mg/kg
Segunda dosis (Semana 2)	0,1 mg/kg
Tercera dosis (Semana 4)	0,3 mg/kg
Cuarta dosis (Semana 6)	0,3 mg/kg
Quinta dosis (Semana 8)	0,6 mg/kg
Sexta dosis (Semana 10)	0,6 mg/kg
Séptima dosis (Semana 12)	1 mg/kg
Octava dosis (Semana 14)	2 mg/kg
Novena dosis (Semana 16)	3 mg/kg (dosis de mantenimiento recomendada)

Para el monitoreo de los niveles de transaminasas, ver la sección de posología en adultos.

Fase de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento recomendada de Xenpozyme es de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes con IMC >30

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30, el peso corporal que se utiliza para calcular la dosis de Xenpozyme se estima mediante el siguiente método:

Peso corporal (kg) que se utilizará para el cálculo de la dosis = $30 \times (\text{altura real en m})^2$

Para dosis omitidas, ver la sección general utilizando como referencia el régimen de escalonamiento de dosis en pacientes pediátricos (Tabla 2).

Pacientes adultos mayores

Los estudios clínicos con Xenpozyme incluyeron a 2 pacientes entre 65 y 75 años. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática y renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

ADMINISTRACIÓN

Para las instrucciones de preparación de Xenpozyme antes de la administración y los volúmenes de administración.

Xenpozyme es sólo para uso intravenoso. Xenpozyme debe ser administrado cada 2 semanas por un profesional de la salud. Las infusiones deben administrarse de forma escalonada, preferiblemente utilizando una bomba de infusión.

Tras la reconstitución y dilución, la solución se administra en infusión intravenosa. Las velocidades de infusión deben aumentarse gradualmente durante la infusión solo en ausencia de reacciones asociadas a la infusión (en caso de reacciones asociadas a la infusión). La velocidad de infusión y la duración de la infusión (+/- 5 min) para cada paso de la infusión se detallan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 3: Velocidad de infusión y duración de infusión en pacientes adultos

Dosis (mg/kg)	Velocidad de Infusión Duración de la Infusión				Duración aproximada de la Infusión
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	
0,1	20 mL/h durante 20 min	60 mL/h durante 15 min	NA	NA	35 min
0,3 a 3	3,33 mL/h durante 20	10 mL/h durante 20	20 mL/h durante	33,33 mL/h	220 min

	min	min	20 min	durante 160 min	
--	-----	-----	--------	--------------------	--

h: hora; min: minuto; NA: No aplica

Tabla 4: Velocidad de infusión y duración de infusión en pacientes pediátricos

Dosis (mg/kg)	Velocidad de Infusión Duración de la Infusión				Duración aproximada de la Infusión
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	
0,03	0,1 mg/kg/h durante la duración de la Infusión	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h en adelante	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h en adelante	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h durante 20 min	1 mg/kg/h en adelante	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: hora; min: minuto; NA: No aplica

Monitorear para detectar signos y síntomas de RAIs como dolor de cabeza, urticaria, pirexia y vómito, y otros signos o síntomas de hipersensibilidad, durante la infusión. Ralentizar, pausar o interrumpir la infusión, dependiendo de la gravedad de los síntomas, e iniciar tratamiento médico adecuado, según sea necesario.

En caso de hipersensibilidad grave y/o reacción anafiláctica, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Xenpozyme.

Al final de la infusión (una vez que la jeringa o la bolsa de infusión está vacía), la línea de infusión debe ser lavada con solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) utilizando la misma velocidad de infusión que la utilizada para la última parte de la infusión.

Infusión en casa durante la fase de mantenimiento:

Página 200 de 739

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

Puede considerarse la infusión en casa bajo la supervisión de un profesional de la salud para pacientes con dosis de mantenimiento y quienes toleran bien sus infusiones. La decisión de trasladar a los pacientes a infusión en casa debe realizarse tras la evaluación y recomendación del médico tratante.

El apoyo médico apropiado, incluyendo personal entrenado en medidas de emergencia, debe estar fácilmente disponible cuando se administre Xenpozyme. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, interrumpa inmediatamente la infusión de Xenpozyme, inicie el tratamiento médico adecuado y busque la atención de un médico. Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, las infusiones posteriores sólo deben realizarse en un entorno en el que se disponga de medidas de reanimación. La dosis y las velocidades de infusión deben permanecer constantes mientras se está en casa, y no deben cambiarse sin la supervisión del médico tratante. En caso de omisión de dosis o retraso en la infusión, se deberá poner en contacto con el médico tratante.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	X

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01. 05-Dic-2022 basada en la CCDS V05 - LRC-01-Dic-2022, allegados mediante radicado 20221282492
- IPP versión 01. 05- Dic-2022 basada en la CCDS V05 -LRC-01-Dic-2022., allegados mediante radicado 20221282492

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender, declaración de nueva entidad química,

Página 201 de 739

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

con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de información de inserto e IPP versión 01. 05-Dic-2022 basada en la CCDS V05 - LRC-01-Dic-2022, allegados mediante radicado 20221282492, para el producto XENPOZYME® 20 mg, principio activo olipudasa alfa, en la indicación: *Xenpozyme (olipudasa alfa) está indicado como terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento a largo plazo de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) de la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) en pacientes pediátricos y adultos.*

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allegan los estudios:

- Estudio SPHINGO00605: Estudio fase Ia, donde 11 pacientes adultos con ASMD recibieron una dosis única de olipudasa alfa. Después de varios años de lavado, 4 de ellos fueron reinscritos en el estudio DFI13412.
- Estudio DFI13412: Estudio fase Ib, donde 5 pacientes adultos que recibieron un régimen de escalada de dosis múltiple intrapaciente (dosis objetivo de 3mg/kg), con una frecuencia de administración de cada dos semanas (Q2W).
- Estudio DFI13803/ASCEND-Peds (NCT02292654): Estudio fase I/II donde 20 pacientes pediátricos (4 adolescentes, de edades comprendidas entre 12 y < 18 años, y 16 niños, de edades comprendidas entre el nacimiento y < 12 años) que recibieron un régimen de escalada de dosis múltiple intrapaciente (dosis objetivo de 3mg/kg), con una frecuencia de administración de cada dos semanas (Q2W).
- Estudio LTS13632 (NCT02004704): Estudio de extensión fase II a largo plazo donde continúan todos los pacientes adultos del estudio DFI13412 (N=5) y todos los pacientes pediátricos del DFI13803 (N=20), total 25 pacientes. El tratamiento continuo al menos hasta 5 años donde se observó mejorías sostenidas en los parámetros de eficacia.
- Estudio DFI12712 ASCEND (NCT02004691) (EudraCT 2015-000371-26): Estudio principal de fase II/III en curso, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis repetidas que evaluó la eficacia, seguridad, farmacodinamia y farmacocinética de la olipudasa alfa en pacientes adultos con ASMD (diagnóstico clínico compatible con ASMD tipo B y A/B). Los pacientes asignados aleatoriamente al brazo placebo en el PAP pasaron a recibir tratamiento con olipudasa alfa en el PTE para alcanzar la dosis objetivo de 3 mg/kg, mientras que los pacientes del brazo olipudasa alfa original continuaron el tratamiento.

Los criterios de valoración primarios independientes de eficacia fueron el cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 52 en % previsto de DL_{CO} ajustado para la hemoglobina y la presión barométrica ambiental y el volumen del bazo. La DL_{CO} se estandarizó según las directrices de la American Thoracic Society/European Respiratory Society. El volumen del bazo se determinó mediante resonancia magnética abdominal. La proporción de pacientes que tuvieron un cambio absoluto desde el valor inicial en porcentaje predicho DL_{CO} de al menos el 15% y la proporción de pacientes que tuvieron al menos una reducción del 30% en el volumen del bazo fueron análisis preespecificados.

36 pacientes adultos recibieron un régimen de escalada de dosis múltiple intrapaciente y mantuvieron la dosis objetivo de 3 mg/kg. Después de la semana 52, los 18 pacientes placebo comenzaron su escalada de dosis de tratamiento activo.

- % de DL_{CO} prevista: El criterio de valoración primario de eficacia medido por el cambio porcentual en el % de DL_{CO} prevista desde el inicio hasta la semana 52 fue del 21,97% para el grupo de olipudase alfa y del 2,96% para el grupo de placebo. La diferencia entre los 2 grupos de tratamiento (19,01%) fue estadísticamente significativa tras el ajuste de multiplicidad ($p = 0,0004$). Durante el PTE, en la semana 104, la media del LS en porcentaje de cambio respecto al valor basal en % predicho de DL_{CO} mejoró un 28,04% y un 28,49% en el grupo placebo/olipudasa alfa ($n = 10$) y en el grupo olipudasa alfa/olipudasa alfa ($n = 10$), respectivamente.

- Volumen del bazo MN: El cambio porcentual medio LS en el volumen del bazo MN desde el inicio hasta la Semana 52 demostró una reducción en el grupo de olipudasa alfa (39,45%) en comparación con un aumento en el grupo placebo (0,48%); lo que resultó en una diferencia de -39,93% que fue estadísticamente significativa después del ajuste de multiplicidad ($p < 0,0001$). Durante el PTE, en la semana 104, el cambio porcentual medio del LS en el volumen del bazo con respecto al valor basal en los pacientes del grupo placebo/olipudase alfa ($n = 11$) se redujo en un 35,93% y en un 46,95% en el grupo olipudase alfa/olipudase alfa ($n = 14$).

Con respecto a la seguridad, el número total de eventos fue menor en el grupo de olipudasa alfa (242) en comparación con el grupo de placebo (270). El porcentaje de pacientes con eventos adversos relacionados con el fármaco del estudio (EAET) fue mayor en el grupo de olipudasa alfa (66,7%, $n=12$) en comparación con el grupo de placebo (33,3%, $n=6$). El número de pacientes con

EAET graves fue similar entre los grupos de placebo (n=4) y olipudasa alfa (n=3). Ninguno de los EAET graves condujo a la interrupción del tratamiento o se consideró potencialmente relacionado con la olipudasa alfa.

No hubo EAET que condujeran a la interrupción del tratamiento o al retiro del estudio. El porcentaje de pacientes con EAET que provocaron la interrupción del tratamiento del estudio fue idéntico en ambos grupos (16,7% cada uno).

No se reportaron muertes. El porcentaje de pacientes con RAI definidos por protocolo fue mayor en el grupo de olipudasa alfa (44,4%) en comparación con el grupo de placebo (27,8%). Un paciente (5,6%) en el grupo de olipudasa alfa experimentó un TEAE (un evento) que cumplió con los criterios de toxicidad limitante de dosis (DLT1) en comparación con 5 pacientes en el grupo de placebo (4 pacientes [22,2%] con 6 eventos cumplieron DLT2 y 1 paciente [5,6%] con 1 evento que cumplió con los criterios de laboratorio para DLT3 pero no mostró el componente de síntomas clínicos).

Con respecto a la inmunogenicidad, se produjeron ADA emergentes del tratamiento en 4/18 (22,2%) de los pacientes tratados con olipudasa alfa y 1/18 (5,6%) de los pacientes tratados con placebo. De estos, 2 pacientes tratados con olipudasa alfa y 2 con placebo dieron positivo en el ensayo in vitro de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la actividad catalítica; sin embargo, ninguno de los pacientes desarrolló NAb que interfiriera con la absorción de enzimas en las células.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica que muestre datos que permitan dimensionar el impacto de mejoría, calidad de vida y efectos adversos, esto último basado en los estudios iniciales en los que la población pediátrica aparece involucrada con mayores efectos adversos en general y dicho informe no aparece reportado en los estudios a largo plazo.

Explicar cuál es el beneficio clínico de las respuestas de capacidad de difusión de monóxido de carbono y disminución de las visceromegalias en los pacientes evaluados.

Adicionalmente, de acuerdo con los estudios presentados debe precisar la indicación de acuerdo con el genotipo evaluado (ASMD tipo A/B o tipo B).

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 olipudasa alfa es un producto natural también producido por el hombre.

Una vez revisada la versión 2.0 del PGR para el producto XENPOZYME® 20 mg, se solicita allegar en idioma español los materiales propuestos como Medidas de Minimización de Riesgo adicionales

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

3.1.2.4 SPIKEVAX® BIVALENTE ORIGINAL/OMICRON BA.4-5

Expediente : 20244110
Radicado : 20221280044
Fecha : 30/12/2022
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Una dosis (0,5 mL) contiene 25 microgramos de elasomerán y 25 microgramos de davesomerán, una vacuna de ARNm contra COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 12 años y mayores que han recibido previamente al menos la primovacunación contra COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales

Página 205 de 739

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

Contraindicaciones:

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.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de anafilaxia en personas que han recibido Spikevax (Original). El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se deben administrar más dosis de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4/BA.5 a las personas que hayan experimentado anafilaxia con una dosis previa de Spikevax (Original).

Miocarditis y pericarditis

Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Spikevax (Original).

Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación que tras la primera, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Parece que el perfil de riesgo es similar para las dosis segunda y tercera.

Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general.

Página 206 de 739

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

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas al acto vacunal como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante

La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Como sucede con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución a las personas que reciban tratamiento anticoagulante o a aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Exacerbaciones del síndrome de extravasación capilar

Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax (Original). Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los signos y síntomas de síndrome de extravasación capilar para reconocer y tratar rápidamente el trastorno. En personas con antecedentes médicos de síndrome de extravasación capilar, la vacunación debe planificarse en colaboración con los expertos médicos pertinentes.

Personas inmunocomprometidas

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de la vacuna Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 en personas inmunocomprometidas, incluidos aquellos que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en estudios clínicos en curso.

Limitaciones de efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todas las personas que la reciban.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml; esto es, esencialmente “exenta de sodio”.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 con otras vacunas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4/BA.5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Spikevax (Original) durante el segundo y el tercer trimestre no han demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Puesto que las diferencias entre los productos se limitan a la secuencia de la glucoproteína de la espícula, no existen diferencias clínicamente relevantes en cuanto a reactogenicidad, Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños / recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en periodo de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en periodo de lactancia después de la vacunación con Spikevax (Original) no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños / recién nacidos lactantes. Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Participantes de 18 años y mayores

La seguridad de Spikevax (Original) se evaluó en un estudio clínico en curso en fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30 351 participantes de 18 años y mayores que recibieron al menos una dosis de Spikevax (Original) (n = 15 185) o un placebo (n = 15 166) (NCT04470427). En el momento de la vacunación, la media de edad de la población era de 52 años (intervalo 18-95); 22 831 (75,2 %) de los participantes tenían entre 18 y 64 años y 7520 (24,8 %) de los participantes tenían de 65 años en adelante.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (92 %), fatiga (70 %), cefalea (64,7 %), mialgia (61,5 %), artralgia (46,4 %), escalofríos (45,4 %), náuseas/vómitos (23 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (19,8 %), fiebre (15,5 %), hinchazón en el lugar de la inyección (14,7 %) y enrojecimiento (10 %). Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada y se resolvieron unos días después de la vacunación. En los participantes de mayor edad se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactividad.

En general, se observó una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos más jóvenes: la incidencia de hinchazón/dolor a la palpación axilar, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas/vómitos y fiebre fue mayor en los adultos de 18 a <65 años que en aquellos participantes de 65 años en adelante. Las reacciones adversas locales y sistémicas se notificaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera dosis.

Adolescentes de 12 a 17 años

Los datos de la seguridad de Spikevax (Original) en adolescentes se han recogido de un estudio clínico en curso en fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 a 17 años que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 2486) o un placebo (n = 1240) (NCT04649151). Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax (Original) y los que recibieron un placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de 12 a 17 años fueron dolor en el lugar de la inyección (97 %), cefalea (78 %), cansancio (75 %), mialgia (54 %), escalofríos (49 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (35 %), artralgia (35 %), náuseas/vómitos (29 %), hinchazón en el lugar de la inyección (28 %), eritema en el lugar de la inyección (26 %) y fiebre (14 %).

Página 210 de 739

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

Niños de 6 años a 11 años

Los datos de seguridad de Spikevax (Original) en niños se recopilaron en un estudio clínico en curso de fase 2/3 de dos partes, aleatorizado y con enmascaramiento del observador realizado en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). La parte 1 fue una fase abierta del estudio sobre seguridad, selección de la dosis e inmunogenicidad, y en ella se incluyeron a 380 participantes de 6 años a 11 años que recibieron al menos 1 dosis (0,25 ml) de Spikevax (Original). La parte 2 es la fase controlada con placebo para estudiar la seguridad e incluyó a 4016 participantes de 6 años a 11 años que recibieron al menos una dosis (0,25 ml) de Spikevax (Original) (n=3012) o placebo (n=1004). Ninguno de los participantes de la parte 1 participó en la parte 2. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax (Original) y los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes de los participantes de 6 a 11 años después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (98,4 %), fatiga (73,1 %), cefalea (62,1 %), mialgia (35,3 %), escalofríos (34,6 %), náuseas o vómitos (29,3 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (27,0 %), fiebre (25,7 %), eritema en el lugar de la inyección (24,0 %), hinchazón en el lugar de la inyección (22,3 %) y artralgia (21,3 %).

Niños de 6 meses a 5 años

La seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax (Original) se están evaluando en un estudio en curso de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador realizado en Estados Unidos y Canadá. En este estudio se incluyó a 10 390 participantes de 6 meses a 11 años que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 7798) o placebo (n = 2592).

En el estudio participaron niños de tres grupos de edad: de 6 a 11 años; de 2 a 5 años; y de 6 a 23 meses. En este estudio con población pediátrica se incluyó a 6388 participantes de 6 meses a 5 años que recibieron al menos una dosis de Spikevax (Original) (n=4791) o placebo (n=1597). Las características demográficas de los participantes que recibieron Spikevax (Original) fueron similares a las de los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas de los participantes de este estudio de 6 a 23 meses después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron irritabilidad/lanto (81,5 %), dolor

en el lugar de la inyección (56,2 %), somnolencia (51,1 %), pérdida de apetito (45,7 %), fiebre (21,8 %), hinchazón en el lugar de la inyección (18,4 %), eritema en el lugar de la inyección (17,9 %) e hinchazón o dolor a la palpación axilar (12,2 %).

Las reacciones adversas de los participantes de 24 a 36 meses después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (76,8 %), irritabilidad/llanto (71,0 %), somnolencia (49,7%), pérdida de apetito (42,4 %), fiebre (26,1 %), eritema en el lugar de la inyección (17,9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (15,7 %) e hinchazón o dolor a la palpación axilar (11,5 %).

Las reacciones adversas de los participantes de 37 meses a 5 años después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (83,8 %), astenia (61,9 %), cefalea (22,9 %), mialgia (22,1 %), fiebre (20,9 %), escalofríos (16,8 %), náuseas o vómitos (15,2 %), hinchazón o dolor a la palpación axilar (14,3 %), artralgia (12,8 %), eritema en el lugar de la inyección (9,5 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (8,2 %).

Tabla de reacciones adversas de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la autorización en niños y participantes de 6 meses y mayores

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos generados en varios estudios clínicos controlados con placebo:

- En 30351 adultos ≥ 18 años
- En 3726 adolescentes de 12 a 17 años
- En 4002 niños de 6 a 11 años
- En 6388 niños de 6 meses a 5 años
- Y en la experiencia posterior a la comercialización.

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (Tabla 2).

Tabla 2: Reacciones adversas de estudios clínicos de Spikevax (Original) y de la experiencia posterior a la autorización en niños y en participantes de 6 meses y mayores

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunitario	No conocido	Anafilaxia Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito†
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad o llanto‡
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Somnolencia‡
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Parálisis facial periférica aguda‡ Hipoestesia Parestesia
Trastornos cardiacos	Muy raras	Miocarditis Pericarditis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas/vómitos
	Frecuentes	Diarrea
	Raras	Dolor abdominal§
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria¶
	No conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Fatiga Escalofríos Fiebre Hinchazón en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección Erupción en el lugar de la inyección

Página 213 de 739

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

		Reacción retardada en el lugar de la inyección#
	Poco frecuentes	Prurito en el lugar de la inyección
	Raras	Hinchazón facial♣
	No conocidas	Inflamación extensa de la extremidad vacunada

* La linfadenopatía fue registrada como linfadenopatía axilar en el mismo lado del lugar de la inyección. En algunos casos se vieron afectados otros ganglios linfáticos (p. ej., cervicales, supraclaviculares).

† Observado en la población pediátrica (6 meses a 5 años).

‡A lo largo del periodo de seguimiento de seguridad, se notificó parálisis facial periférica aguda en tres participantes del grupo de Spikevax (Original) y un participante del grupo de placebo. El momento de aparición en los participantes del grupo de la vacuna fue a los 22 días, 28 días y 32 días después de la dosis 2.

§ Se observó dolor abdominal en la población pediátrica (de 6 a 11 años): un 0,2 % en el grupo de Spikevax (Original) y un 0 % en el grupo del placebo.

¶ Se ha observado urticaria tanto de aparición aguda (al cabo de unos días de la vacunación) como más tardía (hasta unas dos semanas tras la vacunación).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 9 días después de la primera inyección, y de 11 días después de la segunda inyección. La mediana de duración fue de 4 días después de la primera inyección, y de 4 días después de la segunda inyección.

♣ Hubo dos acontecimientos adversos graves de hinchazón facial en los receptores de la vacuna con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. La aparición de la hinchazón se notificó en el día 1 y día 3, respectivamente, en relación con el día de la vacunación.

La reactogenicidad y el perfil de seguridad en 343 sujetos que recibieron Spikevax (Original), que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 al inicio, fue comparable a la de los sujetos seronegativos para el SARS-CoV-2 al inicio.

Participantes de 18 años y mayores (dosis de refuerzo)

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Spikevax (Original) se están evaluando en un estudio en curso de fase 2 de confirmación de dosis, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador, en participantes de 18 años y mayores (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml, 100 microgramos, con 1 mes de diferencia entre ellas) como pauta inicial de vacunación con Spikevax (Original). En una fase abierta de este estudio, 167 de esos participantes recibieron una única dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) una vez transcurridos al menos 6 meses desde la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación. El perfil de reacciones adversas solicitadas con la dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) fue similar al observado tras la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación.

Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 (dosis de refuerzo)

Página 214 de 739

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

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Spikevax Original/Omicron BA.1 se están evaluando en un estudio en curso abierto en fase 2/3, en participantes de 18 años y mayores (RNAm-1273-P205). En este estudio, 437 participantes recibieron la dosis de refuerzo de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 50 microgramos, y 377 participantes recibieron la dosis de refuerzo de Spikevax (Original) 50 microgramos.

Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 presentó un perfil de reactogenicidad similar al de la dosis de refuerzo de Spikevax (Original) administrada como segunda dosis de refuerzo. La frecuencia de las reacciones adversas después de la inmunización con Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 también fue similar o inferior respecto a la primera dosis de refuerzo de Spikevax (Original) (50 microgramos) y respecto a la segunda dosis de la pauta inicial de Spikevax (Original) (100 microgramos). No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis

El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Spikevax (Original) es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Spikevax (Original). Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 1,316 (IC del 95 % de 1,299 a 1,333) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con los participantes no expuestos. En otro estudio, en un período de 28 días después de la segunda dosis hubo 1,88 (IC del 95 % de 0,956 a 2,804) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000 en comparación con los participantes no expuestos.

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.

Página 215 de 739

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

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Spikevax con otras vacunas.

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario:

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular. El lugar más adecuado es el músculo deltoides del brazo.

No administrar esta vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos

Condición de venta:

Control especial	NA	Venta con fórmula médica	X
Venta Libre	NA	Uso Institucional	NA

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

-Evaluación farmacológica

Página 216 de 739

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

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01. SPI_ELA/DAV_(50ug/50ug)/mL_PI/PIL_COL_(EMA_11.2022)_Dic22.001, allegados mediante radicado 20221280044
- IPP versión 01. SPI_ELA/DAV_(50ug/50ug)/mL_PI/PIL_COL_(EMA_11.2022)_Dic22.001, allegados mediante radicado 20221280044

CONCEPTO: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de evaluación farmacológica del producto SPIKEVAX® BIVALENTE ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 para la indicación “ inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 12 años y mayores que han recibido previamente al menos la primovacunación contra COVID-19”, adicionalmente solicita aprobación de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, Inserto e IPP versión 01. SPI_ELA/DAV_(50ug/50ug)/mL_PI/PIL_COL_(EMA_11.2022)_Dic22.001, , allegados mediante radicado versión 01. SPI_ELA/DAV_(50ug/50ug)/mL_PI/PIL_COL_(EMA_11.2022)_Dic22.001, allegados mediante radicado 20221280044 , con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender.

El interesado informa que, debido a solicitud de una agencia reguladora de referencia, desarrolló la vacuna bivalente de refuerzo de ARNm-1273.222 (también denominada «222») basada en el agregado del sublinaje BA.4/BA.5 de la variante ómicron en combinación con el prototipo de la cepa ancestral, 25 µg de cada una, 50 µg en total. Debido a los cambios en variantes y sublinajes del SARS-Cov2, diseñaron un portafolio de estudios con vacunas de refuerzo bivalentes modificadas que contenían cantidades iguales de la secuencia de ARNm para la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 ancestral y de la variante de preocupación que en ese momento era ARNm-1273.222.

Como soporte preclínico presenta estudios pertinentes *In Vitro* e *In Vivo* en modelos animales con la vacuna ancestral mRNA-1273 y otros sublinajes, entre ellos mRNA.222 que evidenciaron respuesta inmunogénica con títulos de anticuerpos IgG de unión y neutralizantes, así como respuesta de citoquinas, como desenlace subrogado de la respuesta de células Th1 y Th2. También incluyó

Página 217 de 739

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

estudio en modelo animal de dosis de una serie primaria de vacunación con mRNA.222 y de refuerzo de la vacuna después de dosis primaria de vacuna mRNA1273 con respuestas inmunogénicas neutralizantes para BA.4/BA.5. Con las vacunas dirigidas a la cepa original o a otros sublinajes se realizaron estudios de farmacocinética, toxicidad, genotoxicidad de los excipientes lipídicos; con la vacuna original se encontró toxicidad sobre el desarrollo perinatal y postnatal como aumento del número de fetos con variaciones esqueléticas comunes de 1 o más nódulos costales y 1 o más costillas onduladas. No trae estudios preclínicos de toxicidad con la vacuna mRNA.222.

Apoya la solicitud enunciando que la vacuna original de Spikevax fue evaluada mediante estudios fase 3 (NCT04470427) en 30.351 participantes de 18 a 64 años, en estudio NCT04649151 en 3.832 de participantes de 12 a 17 años, estudio NCT04796896 en más de 4 000 niños de 6 a 11 años y estudio en más 10.390 niños de 6 meses a 5 años, con resultados que evidenciaron un balance favorable beneficio/riesgo. De igual forma menciona los estudios clínicos que sustentaron la autorización sanitaria de uso de emergencia (ASUE) para la vacuna Spikevax original como dosis de refuerzo en adultos, Spikevax bivalente original/ómicron BA.1 dosis de refuerzo, Spikevax bivalente original/BA.4-5 dosis de refuerzo.

Como soporte clínico principal presenta estudio mRNA-1273-P205 de diseño abierto, de fase 2/3 para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de mRNA-1273.211, mRNA-1273, mRNA-1273.617.2, mRNA-1273.213, mRNA-1273.529, mRNA-1273.214, mRNA-1273.222, mRNA-1273.815 y mRNA-1273.231, administrados como dosis de refuerzo. El estudio constó de 9 partes: A (1, 2), B, C, D, E, F, G, H y J.

En la parte H del estudio participaron 209 voluntarios, en la que fue evaluada la respuesta de anticuerpos (inmunogenicidad), la seguridad y la reactogenicidad de 50 µg de ARNm-1273.222 cuando se administró como segunda dosis de refuerzo a adultos que previamente recibieron 2 dosis de 100 µg de ARNm-1273 como serie primaria y una dosis única de refuerzo de 50 µg de ARNm-1273. El ARNm-1273.222 es un producto bivalente que contiene cantidades iguales de dos ARNm-1273: CX-024414 que codifica para la S-2P de Wuhan-Hu-1 y CX-034476, el ARNm que codifica para la S-2P de las variantes BA.4/BA.5 de SARS-CoV-2 Omicron. Los resultados de inmunogenicidad del ARNm-1273.222 administrado como segunda dosis de refuerzo se compararon con la inmunogenicidad inducida tras la segunda dosis de

Página 218 de 739

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

refuerzo de ARNm-1273 (es decir, Estudio P205 Parte F, Cohorte 2, 50 µg de ARNm-1273).

La Cohorte 2 de la Parte F incluyó 259 participantes que recibieron 50 µg de ARNm-1273 como segunda dosis de refuerzo tras haber recibido previamente 2 dosis de 100 µg de ARNm-1273 como serie primaria y una dosis de refuerzo de 50 µg de ARNm-1273. Los datos de los participantes de la cohorte 2 en el estudio mRNA-1273-P205 Parte F sirvieron como grupo de comparación dentro del estudio para la Parte H.

Como resultado se encontró que los voluntarios que recibieron la dosis de refuerzo con la vacuna bivalente desarrollaron títulos de anticuerpos frente a la cepa de preocupación (BA.4/BA.5) superiores a los que recibieron la dosis de refuerzo con la vacuna ancestral y títulos similares frente a la cepa ancestral.

Los participantes que recibieron el segundo refuerzo de 50 µg de mRNA-1273.222 sin infección previa (conjunto de eficacia por protocolo) tuvieron una mediana de seguimiento de 37 días, 12 participantes (5.6%) presentaron infección por SARS-CoV-2 a partir de al menos 14 días después de la dosis de refuerzo. De ellos, 5 participantes (2.3%) cumplían la definición de caso primario de COVID-19 y 7 participantes (3.2%) cumplían la definición de caso secundario de COVID-19. Los 5 participantes restantes (2.3%) tenían una infección asintomática. Ningún participante tuvo que acudir a urgencias médicas ni requirió hospitalización.

La seguridad fue evaluada en 511 participantes, la mediana del intervalo desde la aplicación de RNaM-1273 y RNaM 1273.222 fue de 289 días, la mediana de seguimiento del refuerzo RNaM 1273.222 fue de 37 días (5-45 días). Las reacciones adversas solicitadas (primeros 7 días después de la vacunación) fueron dolor en el sitio de inyección (82.4%), edema e inflamación axilar (20.9%). La gran mayoría fueron grado 1 (64.9%); seguidos por las grado 2 (12.4%); las grado 3 fueron 5.5%; no se presentaron casos con grado 4. Las reacciones sistémicas solicitadas se presentaron en el 73.2% de los participantes. Fatiga 59.8%, cefalea 49.1%, mialgia 46.5%, artralgia 34.9%. Las grado 1 en total se presentaron en 33.9%, grado 2 con 32.5%, grado 3 con 6.9%, no se presentaron casos grado 4.

Los eventos adversos no solicitados y la frecuencia de reportes de reacciones adversas fueron similares entre los voluntarios con estatus positivo y negativo de anticuerpos contra SARS-CoV-2 (durante los 28 días siguientes a la vacunación), y no se presentaron incrementos de reportes de síndrome respiratorio agudo severo (SARS)

Aproximadamente 23% de los participantes presentó un evento adverso atribuido a tratamiento (TEAE) no solicitado, la mayoría fueron considerados como signos y síntomas por reactogenicidad de la vacuna, similar al perfil de la vacuna ancestral. En 4 casos se presentaron eventos adversos serios (SAEs) catalogados por el investigador como no relacionados, uno de ellos fue un evento fatal por hemorragia subaracnoidea, los tres restantes fueron reportados en dos pacientes, uno por síncope y otro por anemia. Después de la fecha de corte (23 de septiembre de 2022) hubo otro evento fatal de origen desconocido a los 40 días postvacuna. Los TEAEs no solicitados más frecuentes fueron fatiga (4.3%), cefalea (2.9%), covid-19 (2.2%), infección por rinovirus e infección de tracto respiratorio superior 1.4% cada uno, artralgia, mialgia, infección del tracto urinario 1.0% cada uno.

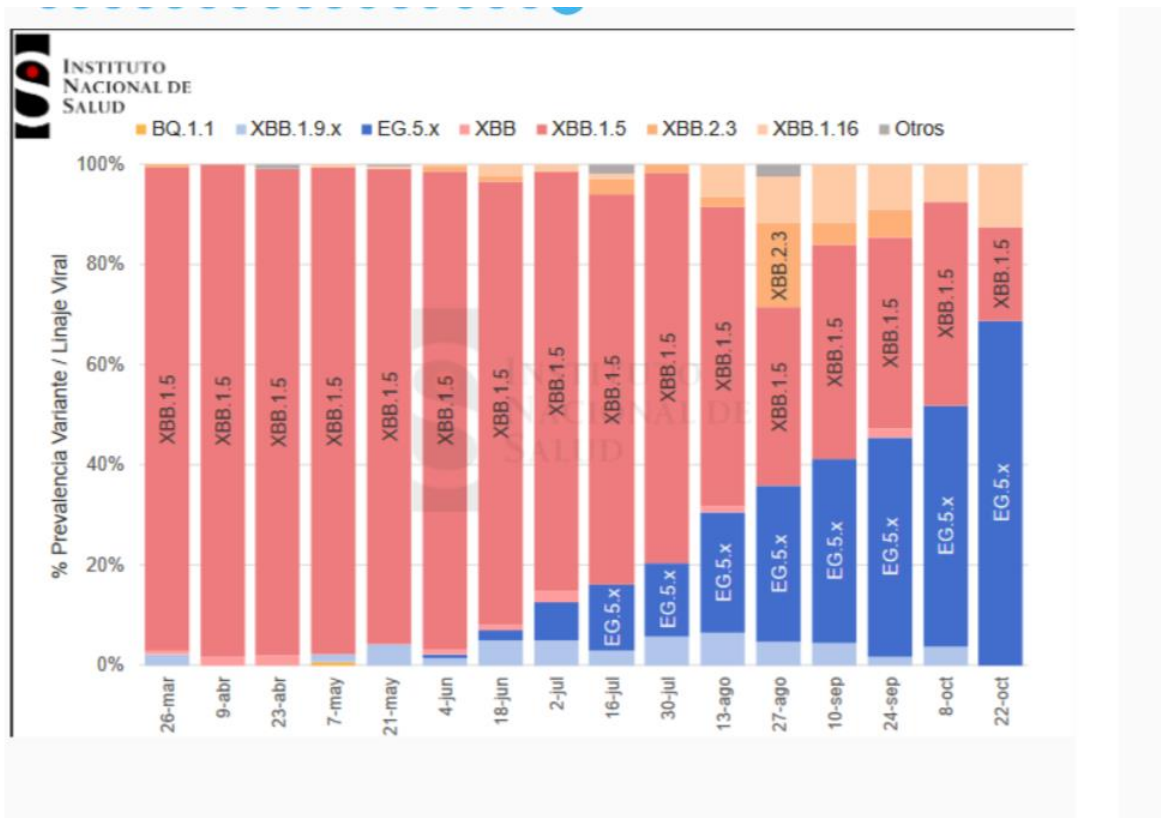
Por otra parte, informa que desde la fecha de autorización para uso de emergencia de SPIKEVAX Bivalente .222 (Original/BA.4/5) como dosis de refuerzo en personas de 18 años de edad y mayores hasta el 18 de octubre de 2022 se habían administrado en los EE.UU. un total de 36.729.950 dosis de dicha vacuna, con reporte de 1922 eventos, 376 casos fueron médicamente confirmados, 640 casos fueron no serios (94.5%), 37 casos (69 eventos) fueron serios, 2 casos con reporte fatal. Los más frecuentes fueron pirexia 2.7%, fatiga 2.3%, dolor en el sitio de vacuna 2.3%, escalofríos 2.2%, dolor en extremidad 2.2%. Las dos muertes se presentaron antes de la comercialización de RNAm-1273.222, lo cual será corregido para agregarlas al uso de RNAm-1273. Con respecto a miocarditis y pericarditis hubo un solo caso de pericarditis, que no se pudo estimar la causalidad por falta de información.

La Sala encuentra que en el actual momento de postpandemia, las altas tasas de vacunación en la población, la alta frecuencia de postexposición al virus SARSCoV2, la baja morbimortalidad y que actualmente, según los datos publicados hasta 30 de octubre de 2023 en la página web del INS (ver tabla anexa) la incidencia

Página 220 de 739

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

de la variante ha ido en descenso, la real pertinencia de la vacuna propuesta queda en duda, por lo que solicita al interesado información adicional que despeje esta incertidumbre.



Tomado: consultado en <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx> el 30/11/2023

Por lo anterior, la Sala requiere:

1. Aportar información de eficacia adicional a la medición de anticuerpos totales y neutralizantes, con seguimiento suficientemente sólido que permita establecer la seguridad, respuesta clínica e inmunogenicidad a largo plazo.
2. Justificar la indicación y grupo etario solicitados, teniendo en cuenta que el estudio con la vacuna RNAm-1273.222 se realizó como segundo refuerzo después de una vacunación primaria.
3. Con base en los virus circulantes actualmente en el país, entre ellos la variante XBB.1.5/XBB.1.9.1, cuál es el beneficio que puede tener la vacuna RNAm-1273.222.
4. Presentar informe periódico de seguridad PSUR en personas expuestas a la vacuna con SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 aprobada como ASUE en Colombia.
5. Justificar, con información clínica relevante, el intervalo de administración de la dosis de refuerzo solicitado (al menos 3 meses desde la vacunación anterior).

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la sustancia que ejerce la actividad terapéutica es una molécula biológica natural.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ATENFE®

Expediente : 20242648
Radicado : 20221272986
Fecha : 22/12/2022
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición:

Adalimumab 100 mg / mL:

Página 222 de 739

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

Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,4 ml contiene: 40 mg
Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,8 ml contiene: 80 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

INDICACIONES para ATENFE® 40 (40 mg / 0,4 mL) Jeringa prellenada con dispositivo de seguridad y con dispositivo de Autoinyección:

Artritis reumatoide

Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Adalimumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más FAME. Adalimumab puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Página 223 de 739

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

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con EA activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y / o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya sido insuficiente. Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento del psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la HS activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una

respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de HS (ver secciones 5.1 y 5.2).

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada

INDICACIONES para ATENFE® 80 (80 mg / 0,8 mL) Jeringa prellenada con dispositivo de seguridad y con dispositivo de Autoinyección:

Artritis reumatoide

Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento del psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Hidradenitis supurativa (HS)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la HS activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.
- Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

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 Adalimumab. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Adalimumab no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab 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 Adalimumab deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Adalimumab 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 adalimumab 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.

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 Adalimumab, 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 deben 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 Adalimumab.

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 Adalimumab y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Adalimumab 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.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Adalimumab.

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 Adalimumab. El diagnóstico y la administración de tratamiento

Página 230 de 739

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

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 Adalimumab. 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 Adalimumab. 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 Adalimumab 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 deben considerar con precaución el uso de Adalimumab 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 Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Adalimumab y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales pre-existentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Página 231 de 739

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

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. 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 Adalimumab 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 grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno post- autorización.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Adalimumab.

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Adalimumab. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia

Página 233 de 739

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

o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Adalimumab.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23- valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab.

Los pacientes en tratamiento con Adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG) a lactantes expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. Adalimumab debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Adalimumab está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave. El tratamiento con

Página 234 de 739

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

Adalimumab debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Adalimumab puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Adalimumab y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Adalimumab.

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF.

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros FAMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Adalimumab que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con adalimumab, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7 %) tratados con Adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5 %). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular con relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica Ver “Vacunas” arriba.

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 (EA y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, HS y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 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 inmune, 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).

Página 236 de 739

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

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos 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.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según la clasificación por órganos y por sistemas de MedDRA y frecuencia en la Tabla 7: 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 $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), Infección de oídos, Infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), Infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones fúngicas, Infecciones de las articulaciones

	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones oculares, Diverticulitis ⁽¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, Neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), Melanoma**
	Raras	Leucemia ⁽¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ⁽¹⁾ Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ⁽¹⁾ , Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia

	Frecuentes:	Leucocitosis, Trombocitopenia
	Poco frecuentes:	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes:	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes:	Sarcoidosis ⁽¹⁾ , Vasculitis
	Raras:	Anafilaxia ⁽¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Muy frecuentes:	Incremento de lípidos
	Frecuentes:	Hipopotasemia, Incremento de ácido úrico, Sodio plasmático anormal, Hipocalcemia, Hiper glucemia, Hipopotasemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos:	Frecuentes:	Cambios de humor (incluyendo depresión) Ansiedad, Insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes:	Cefalea
	Frecuentes:	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), Migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes:	Accidente cerebrovascular ⁽¹⁾ , Temblor, Neuropatía
	Raras:	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barre) ⁽¹⁾
Trastornos oculares:	Frecuentes:	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes:	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto:	Frecuentes:	Vértigo
	Poco frecuentes:	Sordera, Tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes:	Taquicardia
	Poco frecuentes:	Infarto de miocardio ⁽¹⁾ , Arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras:	Paro cardíaco

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, Rubor, Hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, Oclusión vascular arterial, Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, Disnea, Tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neumonitis, Derrame pleural ¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹⁾ .
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, Náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, Síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, Disfagia, Edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, Esteatosis hepática, Incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B ¹⁾ Hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar ¹⁾ , Urticaria, Aumento de moratones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasia, Hiperhidrosis, Alopecia ¹⁾ , Pruito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices

	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , Angioedema ¹⁾ , Vasculitis cutánea ¹⁾ Reacción liquenoide en la piel ¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, Lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, Hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, Edema, Pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), Incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	No conocida	Aumento de peso ²⁾
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

*Se incluye información adicional otras secciones.

Página 242 de 739

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

**incluyendo los estudios de extensión abierta.

1) incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

2) El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro, pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con HS 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 de 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. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

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.

Página 243 de 739

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

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 extra-pulmonar) 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 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 han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. 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.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, EA, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, HS, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8)

Página 244 de 739

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

por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

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

Página 245 de 739

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

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 juvenil poliarticular de 2 a 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.

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la $ALT \geq 3$ sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3$ SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de $ALT \geq 3$ SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con HS con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N= 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de pos comercialización.

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 combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

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 metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Adalimumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Adalimumab. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. A los pacientes tratados con Adalimumab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Adalimumab si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Adalimumab, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

PARA ATENFE® 40 (40 mg / 0,4 mL) JERINGA PRELLENADA CON DISPOSITIVO DE SEGURIDAD Y CON DISPOSITIVO DE AUTOINYECCIÓN:

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo, antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con EA, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Página 249 de 739

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Adalimumab para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa (HS)

La pauta posológica recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con HS es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4

inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Adalimumab no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Adalimumab se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Adalimumab.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Adalimumab se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Adalimumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular:

Peso del paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento se debe reconsiderar cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Adalimumab se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Adalimumab para pacientes con artritis asociada a entesitis:

Peso del paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de AS y artritis psoriásica.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con psoriasis en placas:

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	-
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Adalimumab es de 80 mg en la Semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de hidradenitis supurativa no es relevante.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	-
≥ 40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas

* Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

< 40 kg: 20 mg cada semana

≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa:

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4*
< 40 kg	80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Adalimumab deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de Adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con uveítis:

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metrotexato

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños menores de 6 años.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Forma de administración:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto.

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y en jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

PARA ATENFE® 80 (80 mg / 0,8 mL) JERINGA PRELLENADA CON DISPOSITIVO DE SEGURIDAD:

El tratamiento con Adalimumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Adalimumab. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. A los pacientes tratados con Adalimumab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Adalimumab si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Adalimumab, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

POSOLOGÍA

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Adalimumab para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa (HS)

La pauta posológica recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con HS es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada

Página 260 de 739

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

mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurrentes, se puede re-administrar Adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Adalimumab no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Adalimumab se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Adalimumab.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Psoriasis pediátrica en placas

Se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años para la psoriasis en placas. La dosis recomendada de Adalimumab es de un máximo de 40 mg por dosis.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Adalimumab es de 80 mg en la Semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de hidradenitis supurativa no es relevante.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	-
≥ 40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas

- * Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

< 40 kg: 20 mg cada semana

≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4*
< 40 kg	80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

*Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Adalimumab deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de Adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metrotexato

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños menores de 6 años.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Forma de administración:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y en jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión: ATENFE 40: Versión 12 / ATENFE 80: Versión 12 / ATENFE 40 Autoinyector: Versión 12, allegado mediante radicado No. 20221272986
- Información para prescribir versión: ATENFE 40: Abril 2022 / ATENFE 80: Abril 2022 allegada mediante radicado No. 20221272986

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.

Revisado el PGR versión 0.3 del producto Atenfe se requiere: Se menciona como medida de minimización de riesgo adicional la distribución de tarjetas de recordatorio a los pacientes, conteniendo la información de los riesgos que puede conllevar el uso del producto. Dentro de los documentos allegados no se observa dicha tarjeta, se solicita que se allegue dicho material en idioma español y la vía por la que se hará llegar al paciente o por el contrario un oficio aclaratorio que justifique el por qué no se adjuntó en la documentación.

3.2.2. BAVIZU BEVACIZUMAB 25mg/mL

Expediente : 20245221
Radicado : 20221284591
Fecha : 30/12/2022
Interesado : GENBIE S.A.S.

Composición:

Vial de vidrio con 4mL de solución concentrada para infusión de Bevacizumab (25mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Página 267 de 739

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

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

Asociación en la quimioterapia a base de fluoro pirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm):

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF). Cáncer cervicouterino: Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o Cualquier componente del producto; o Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales: Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación 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 fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales). 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 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. Hemorragia: En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento. Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal. No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Bevacizumab reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes.

Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente. Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado. Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (en oftalmítis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. Hemorragia pulmonar/hemoptisis: Los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal.

Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab. Hipertensión: Entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de

Página 269 de 739

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

hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR): En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.

El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN). En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR. Tromboembolia arterial: En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales -incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio-fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab. El tratamiento de estos pacientes con Bevacizumab exige precaución. Tromboembolia venosa. Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos. Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de

Página 270 de 739

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

tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado 3. Insuficiencia cardíaca congestiva: En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante. Neutropenia: Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Cicatrización de heridas: Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

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, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización

Página 271 de 739

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

de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. Proteinuria: En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Bevacizumab.

En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Bevacizumab. Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática. Insuficiencia ovárica / Fecundidad: Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Bevacizumab se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento puede también afectar a algunos resultados analíticos.

Los efectos adversos graves que pueden ser muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Tensión alta
- Sensación de entumecimiento u hormigueo en manos o pies
- Disminución del número de células sanguíneas, incluyendo los glóbulos blancos que ayudan a luchar frente a las infecciones (esto puede ir acompañado de fiebre), y las plaquetas que ayudan a que la sangre coagule,
- Sensación de debilidad y falta de energía,
- Cansancio,
- Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Página 272 de 739

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

Los efectos adversos graves que pueden ser frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Perforación del intestino,
- Sangrado, incluyendo hemorragia en los pulmones en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico,
- Bloqueo de las arterias por embolia
- Bloqueo de las venas por embolia
- Bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones por embolia
- Bloqueo de las venas de las piernas por embolia
- Fallo cardíaco
- Problemas con la cicatrización de heridas tras la cirugía
- Enrojecimiento, descamación, sensibilidad, dolor, o ampollas en los dedos o pies
- Disminución del número de glóbulos rojos
- Falta de energía
- Alteraciones en el estómago e intestino
- Dolor muscular y articular, debilidad muscular
- Sequedad de boca combinada con sed y/o cantidad de orina reducida o de color oscuro
- Inflamación del recubrimiento de la mucosa de la boca e intestino, de los pulmones y vías aéreas, del aparato reproductor y tracto urinario
- Llagas en la boca y el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y causar dificultad para tragar
- Dolor, incluyendo dolor de cabeza, dolor de espalda, en la pelvis y regiones anales
- Focos localizados de pus
- Infección, y en particular infección en la sangre o vejiga
- Disminución del riego sanguíneo al cerebro o apoplejía
- Somnolencia
- Sangrado por la nariz
- Aumento del ritmo cardíaco (pulso)
- Obstrucción intestinal
- Prueba de orina anormal (proteínas en la orina)
- Dificultad al respirar o disminución de los niveles de oxígeno en sangre
- Infecciones de la piel o de las capas más profundas bajo la piel

- Fístula: comunicación anormal de tipo tubular entre órganos internos y la piel u otros tejidos que normalmente no están conectados, incluyendo comunicaciones entre la vagina y el intestino en pacientes con cáncer de cérvix.

Los efectos adversos graves de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- Infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si usted tenía perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización de heridas,
- Reacciones alérgicas (los signos pueden incluir dificultad para respirar, enrojecimiento de la cara, erupción cutánea, tensión baja o tensión alta, niveles bajos de oxígeno en la sangre, dolor de pecho o náuseas /vómitos),
- Efecto negativo en la capacidad de la mujer para tener hijos (ver más abajo para más recomendaciones),
- Enfermedad cerebral con síntomas como convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y alteraciones en la visión (Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior o SERP),
- Síntomas que sugieran cambios en la función normal del cerebro (dolores de cabeza, alteración en la visión, confusión o convulsiones), y tensión alta,
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarramiento de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- Obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en el riñón,
- Tensión anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones que hace que el lado derecho del corazón trabaje más duro de lo normal,
- Perforación en la pared del cartílago que separa los orificios nasales,
- Perforación en el estómago o intestino,
- Úlcera o perforación en el recubrimiento del estómago o del intestino delgado (estos signos pueden incluir dolor abdominal, sensación de hinchazón, heces negras, heces con sangre o sangre en el vómito),
- Sangrado de la parte inferior del intestino grueso,
- Lesiones en las encías, con el hueso de la mandíbula expuesto que no se curan y pueden estar asociadas con dolor e inflamación de los tejidos circundantes (para más recomendaciones, ver en el párrafo más abajo la lista de efectos adversos),
- Perforación de la vesícula biliar (los síntomas y signos pueden incluir dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos).

Los efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves son:

- Estreñimiento
- Pérdida del apetito
- Fiebre
- Problemas oculares (incluido aumento en la producción de lágrimas)
- Alteraciones del habla
- Alteraciones del gusto
- Secreción nasal
- Piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambios en el color de la piel
- Pérdida de peso
- Sangrado de nariz.

Los efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) que no fueron graves son:

- Cambios en la voz y ronquera.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de experimentar lo siguiente:

- Embolia en las arterias que puede provocar apoplejía o un ataque cardíaco,
- Reducción del número de glóbulos blancos y plaquetas (que ayudan a la coagulación) en sangre,
- Diarrea
- Malestar
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Presión arterial alta.

Bevacizumab también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio que le haga su médico. Estos cambios pueden incluir una reducción del número de glóbulos blancos sanguíneos, en particular neutrófilos (un tipo de células blancas que facilitan la protección frente a infecciones), presencia de proteínas en la orina, disminución del potasio, sodio o fósforo en sangre, aumento del azúcar en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina (una enzima) en sangre, disminución de la hemoglobina (que se encuentra en los glóbulos rojos y transporta oxígeno), que puede ser grave.

Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe inmediatamente a su médico y a su dentista si sufre cualquiera de ellos.

Las mujeres pre-menopáusicas (mujeres que tienen ciclo menstrual) pueden notar que sus periodos se vuelven irregulares o desaparecen y pueden experimentar problemas de fertilidad. Si está pensando en tener hijos debe consultarlo con su médico antes de comenzar su tratamiento.

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab: En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Bevacizumab (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Bevacizumab en monoterapia y los tratados con Bevacizumab en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina). Efecto del be vacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos.

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina. Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib. En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día). La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el malato de sunitinib

Poblaciones Especiales:

Página 276 de 739

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

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años. Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Forma de administración

La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración. Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

No agitar el vial.

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Bevacizumab generalmente se administra diluido en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9%; la concentración final debe mantenerse dentro del rango de 1,4 a 16,5 mg/mL. La primera dosis debe administrarse como infusión intravenosa durante 90 minutos; si se tolera bien la segunda dosis debe administrarse durante 60 minutos, y si esto se tolera bien, las dosis posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de

Página 278 de 739

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

la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib. Se debe llevar a cabo la prueba de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevacizumab y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad. Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	X

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto: versión 00, allegado mediante radicado No. 20221284591

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra mediante radicado 20221284591 se solicita evaluación farmacológica y aprobación de inserto: versión 00, allegado mediante radicado No. 20221284591 para competidor de bevacizumab (Bavizu).

Como soporte presenta ejercicio de comparabilidad que incluye dos estudios clínicos, uno farmacocinético de dosis única versus Avastin^{MR} que incluyó 100 voluntarios sanos, en el cual no se encontraron diferencias en las mediciones realizadas.

El estudio clínico principal, NCT05427305, doble ciego, con asignación aleatoria de los tratamientos incluyó 549 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable, los pacientes recibieron paclitaxel/carboplatino más Bavizu^{MR} o Avastin^{MR}; en el que no se encontraron diferencias importantes en las variables cinéticas y desenlaces clínicos evaluados, el principal fue tasa de respuesta clínica a 6 meses que se presentó en 55,957% de quienes recibieron Bavizu^{MR} vs 55,720 % entre quienes recibieron Avastin^{MR}).

La Sala recomienda requerir para que se ajuste en lo siguiente:

Posología y forma de administración (reemplazar por)
No agitar el vial.

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevacizumab y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea:

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Bevacizumab se

Página 283 de 739

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

administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma recurrente (rGBM)

La dosis recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes \geq 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones

Página 284 de 739

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

siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos

En advertencias y precauciones:

Cambiar

- **Tromboembolismo arterial**
 - En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), fue mayor en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.
 - La terapia debe suspenderse permanentemente en pacientes que desarrollan reacciones tromboembólicas arteriales. Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o mayores 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.

Por

Página 285 de 739

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

Tromboembolismo arterial

- En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.
- Los pacientes tratados con Avastin junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Avastin. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Adicionar en

- **Hemorragia pulmonar/hemoptisis**
 - Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben recibir tratamiento con bevacizumab.

Por

- ***Hemorragia pulmonar/hemoptisis***
 - Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avastin pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avastin.
- ***Aneurismas y disecciones arteriales***
 - El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Avastin,

Página 286 de 739

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

este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

REACCIONES ADVERSAS (reemplazar por)

1.1 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); muy raras ($<$

Página 287 de 739

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

1/10,000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con Avastin a través de:

- incidencias relativas observadas entre los brazos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Página 288 de 739

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Avastin puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia ^b Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}		Shock anafiláctico		

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica^b Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva^{b,d} Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión^{b,d}, Tromboembolismo (venoso)^{b,d}	Tromboembolismo (arterial)^{b,d} Hemorragia^{b,d} Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica^{a,b}, Aneurismas y disecciones arteriales

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis Epistaxis Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, Embolia pulmonar Hipoxia Disfonía^a				Hipertensión pulmonar^a, Perforación del tabique nasal^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal^{b, d} Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales^{d, e}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar^{a, b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b, d}, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar				

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula ^{b,d} Debilidad, muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Quando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes.

Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

^e Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

^f Observado sólo en población pediátrica

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis Abscesos ^{a,b} , Infección Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión^{a,b,c}		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c}, Encefalopatía hipertensiva^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva^{a,b}, Taquicardia supraventricular				

Trastornos vasculares	Hipertensión^{a,b}	Tromboembolismo (arterial)^{a,b}, Hemorragia^{a,b}, Tromboembolismo (venoso)^{a,b}, Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal^{b,c}, Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{a,b}, Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia,				Hipertensión pulmonar^c, Perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales^{c,d}, Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal^{a,b}, Úlcera gastrointestinal^c, Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesicular biliar^{b,c}

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				, Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el brazo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

^d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Bevacizumab se ha asociado con casos graves de perforación gastrointestinal.

Página 297 de 739

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

Se han notificado perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso y cáncer de mama metastásico, hasta un 2,0 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico, glioblastoma o cáncer de ovario recién diagnosticado. cáncer, y hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se observaron casos de perforación gastrointestinal en pacientes con glioblastoma recurrente.

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron perforaciones gastrointestinales (de todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes, todos los cuales tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

La ocurrencia de esos eventos varió en tipo y gravedad, desde aire libre visto en la radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente, ya sea por enfermedad de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia. No se ha determinado si existe una relación causal entre el proceso inflamatorio intraperitoneal y la perforación gastrointestinal y bevacizumab.

Se informó un desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2 % y el 1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos de bevacizumab, se informaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, pero también se informaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI- vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratadas con bevacizumab y del 0,9 % en pacientes de control, todas las cuales tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI- vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7 %) en comparación con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del

Página 298 de 739

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

campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió quimioterapia sola fueron del 1,1 % frente al 0,8 %, respectivamente. Los pacientes que desarrollan fístulas Gastrointestinales - vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomías de derivación.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluidas reacciones con resultado de muerte.

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), se informó que el 1,8 % de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4 % de los pacientes de control habían tenido problemas del tracto genital femenino, vesical o vaginal no gastrointestinal. fístulas

Se observaron informes poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucran áreas del cuerpo distintas del tracto gastrointestinal (p. ej., fístulas broncopleurales y biliares) en varias indicaciones. También se han notificado fístulas en la experiencia posterior a la comercialización.

Se informaron reacciones en varios puntos temporales durante el tratamiento que van desde una semana hasta más de 1 año desde el inicio de bevacizumab, y la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de terapia.

Cicatrización de la herida

Debido a que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, los pacientes que se sometieron a una cirugía mayor en los últimos 28 días fueron excluidos de la participación en los ensayos clínicos de fase III.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó un mayor riesgo de sangrado postoperatorio o complicaciones en la cicatrización de heridas en pacientes que se sometieron a una cirugía mayor entre 28 y 60 días antes de comenzar con bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de hemorragia posoperatoria o complicaciones de cicatrización de heridas que ocurrieron dentro de los 60 días posteriores a una cirugía mayor si el paciente

estaba siendo tratado con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han informado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos de cáncer de mama metastásico y localmente recurrente, se observaron complicaciones de cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,1 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con hasta el 0,9 % de los pacientes en los brazos de control (NCI-CTCAE v.3).

En un estudio de pacientes con recurrencia de glioma (AVF3708g), la incidencia de complicaciones en la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida de craneotomía y la pérdida de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6 % en el grupo de bevacizumab solo y del 1,3 % en el grupo de bevacizumab combinado con irinotecán.

En un ensayo clínico en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado (estudio BO21990), la incidencia de complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3 a 5 (incluidas las complicaciones después de la craneotomía) fue del 3,3 % (bevacizumab combinado con radioterapia y quimioterapia) y del 1,6 % (radioterapia y quimioterapia), respectivamente.

Hipertensión

La incidencia general de hipertensión (todos los grados) osciló hasta el 42,1 % en los brazos que contenían bevacizumab en comparación con hasta el 14 % en los brazos de control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según el NCI-CTC en pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. Se produjo hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La

hipertensión de Grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

El riesgo de hipertensión asociada a bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Ha habido informes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas compatibles con PRES, un trastorno neurológico raro. La presentación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica de PRES a menudo es inespecífica y, por lo tanto, el diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética.

En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el reconocimiento temprano de los síntomas con el tratamiento inmediato desíntomas específicos, incluido el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada), además de la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que previamente experimentaron PRES.

En un estudio clínico (un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de carboplatino y gemcitabina en combinación con bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario, peritoneal primario o de las trompas de Falopio recurrente sensible al platino), 2 casos de PRES tuvieron sido reportado (0.8%).

Los síntomas generalmente se resuelven o mejoran en unos días, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que previamente experimentaron PRES.

Proteinuria

En ensayos clínicos, se ha informado proteinuria dentro del rango de 0,7% a 38% de los pacientes que reciben bevacizumab.

La proteinuria varió en gravedad desde trazas de proteinuria clínicamente asintomática y transitoria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se notificó proteinuria de grado 3 en hasta el 8,1 % de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con bevacizumab. Hay evidencia que sugiere que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, los niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h llevaron a la suspensión de bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia general de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 de NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4 % y el 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5 % de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron predominantemente hemorragias asociadas a tumores (ver a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragia asociada a tumor

Se ha observado hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas,

Página 302 de 739

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

tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, ubicación central del tumor y cavitación de los tumores antes o durante la terapia. Las únicas variables que mostraron correlaciones estadísticamente significativas con el sangrado fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con NSCLC de histología de células escamosas conocida o tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos posteriores de fase III, mientras que se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con NSCLC excluyendo la histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9 % cuando se trataron con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1 % con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/ hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace fatal.

Se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluido sangrado rectal y melena en pacientes con cáncer colorrectal, y se han evaluado como hemorragias asociadas a tumores.

La hemorragia asociada al tumor también se observó en raras ocasiones en otros tipos y ubicaciones de tumores, incluidos los casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que reciben bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 ensayos aleatorizados completados en pacientes con varios tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todos Grado 4) cuando recibieron tratamiento con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1 %) que no estuvieron expuestos a bevacizumab. En dos estudios posteriores en pacientes con

Página 303 de 739

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

metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 sujetos tratados con bevacizumab (1,2 %) en el momento del análisis de seguridad provisional (NCI-CTCAE v. 3).

La hemorragia intracraneal puede ocurrir en pacientes con glioblastoma recurrente. En el estudio AVF3708g, la incidencia de hemorragia del SNC en pacientes que recibieron bevacizumab solo en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con irinotecán fue del 2,4 % (2/84) (hemorragia de grado 1) frente al 3,8% (3/79) (grados 1, 2 y 4), por separado.

En todos los ensayos clínicos, se ha observado hemorragia mucocutánea en hasta el 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Estos fueron más comúnmente epistaxis de Grado 1 de NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin intervención médica y no requirieron ningún cambio en el régimen de 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 ha habido reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó una mayor incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia general de reacciones tromboembólicas arteriales osciló hasta el 5,9 % en los brazos que contenían bevacizumab en comparación con hasta el 1,7 % en los brazos de control de quimioterapia. Se informó un desenlace fatal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se informaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,5 % de los pacientes

Página 304 de 739

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

tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

En el ensayo clínico no controlado AVF3708g, la incidencia de tromboembolismo arterial fue del 6,3 % (5/79) frente al 4,8 % (4/84) en pacientes con glioblastoma recurrente que recibieron la combinación de irinotecán en comparación con irinotecán solo, respectivamente.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos para todas las indicaciones, la incidencia general de reacciones tromboembólicas venosas osciló entre el 2,8 % y el 17,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % y el 15,6 % en los grupos de control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta el 4,9 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo las persistentes y recurrentes) o cáncer de cuello uterino metastásico).

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el **10,6 %** de los pacientes tratados

con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 5,4% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

En el estudio clínico BO21990, las incidencias de tromboembolismo venoso de grado 3-5 fueron del 7,6 % frente al 8,0 % en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado que recibieron este producto en combinación con quimiorradioterapia en comparación con quimiorradioterapia sola.

Los pacientes que han experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF)

En ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, pero ocurrió predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cinco ensayos de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g y AVF3693g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, se notificó ICC de grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,9 % en los brazos de control. Para los pacientes en el estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior para los respectivos brazos de bevacizumab y control fueron similares a las de los otros estudios en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el brazo de antraciclina + bevacizumab y 0 % en el brazo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el brazo de antraciclina + Avastin (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de mBC mostraron una mejora de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico adecuado.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de NYHA (New York Heart Association) II-IV, por lo tanto, no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa a la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de CHF.

Se ha observado una mayor incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando reciben bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Si bien la incidencia de CHF fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia con doxorubicina, la tasa fue mayor en el brazo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una estrecha observación clínica con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m² cuando se combina con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en pacientes recibiendo bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta un 5 % en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecan.

En un estudio clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el tratamiento de glioblastoma recién diagnosticado (BO21990), las incidencias de infección de todos los Grados y Grados 3-5 fueron 54,4 % y 12,8 % en pacientes con bevacizumab combinado con quimiorradioterapia, en comparación con el 39,1 % y el 7,8 % en el grupo de quimiorradioterapia sola, respectivamente.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En NSABP C-08, un ensayo de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea que dura 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y suero negativo La prueba de embarazo β -HCG se ha evaluado en 295 mujeres premenopáusicas. Se informaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en el 2,6 % de las pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39 % en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en el 86,2 % de estas mujeres evaluables. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los ensayos clínicos, se produjeron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2 % en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución recuento de glóbulos blancos, PT prolongado (tiempo de coagulación), aumento del índice internacional normalizado (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel inicial), con o sin proteinuria, están asociados 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.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes

Página 308 de 739

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

cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones observadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los Grados neutropenia, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y fatiga en comparación con los ≤ 65 años cuando fueron tratados con bevacizumab (ver las secciones 4.4 y 4.8 bajo Tromboembolismo). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes mayores de 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, alopecia, inflamación de la mucosa, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el brazo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

En un ensayo clínico en cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

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

En el estudio BO25041 de bevacizumab agregado a la radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma de alto grado supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable al observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar actual en rhabdomyosarcoma y sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. En informes publicados en la literatura, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

1.1 Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en el entorno posterior a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos (COS)	de de	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e	infestaciones	Fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (raro).
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes manifestaciones concomitantes posibles: disnea/dificultad para respirar, sofocos/ enrojecimiento/erupción cutánea, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos.
Trastornos del sistema nervioso		Encefalopatía hipertensiva (muy rara). Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), (raro).
Trastornos vasculares		Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (no conocida) con o sin el uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (noconocida) Disfonía (frecuente)

Página 310 de 739

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

Desórdenes gastrointestinales	Úlcera gastroduodenal (no conocida) Necrosis intestinal, úlcera anastomótica (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Musculoesquelético y trastornos del tejido conectivo	Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para ONM, en particular exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requería procedimientos dentales invasivos.
	Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
Trastorno congénito, familiar y genético	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos.

* si se especifica, la frecuencia se ha derivado de los datos de los ensayos clínicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

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

3.2.3. ALARIA® - 40 mg / 0.8 mL solución inyectable

Expediente : 20247954
Radicado : 20221285540
Fecha : 30/12/2022
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición:

Jeringa prellenada de 0,8 mL:40 mg Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis Reumatoide

Este producto se puede usar en combinación con el metotrexato para el tratamiento de:

-Pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que muestran pobre respuesta a las drogas anti-reumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato.

La combinación de este producto con metotrexato puede disminuir el progreso del daño de la articulación (que se ve en los rayos X) y mejorar la función física en pacientes.

Espondilitis Anquilosante

Este producto se indica para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa severa que muestra una pobre respuesta a la terapia convencional.

Psoriasis

Este producto se indica para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a severa que requiere terapia sistémica.

Página 312 de 739

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

Este producto sólo debe ser administrado a pacientes que se monitorean cercanamente y tienen visitas de seguimiento regulares al médico.

Contraindicaciones:

Para pacientes que son alérgicos al adalimumab u otros ingredientes en el producto, (ver la sección [Ingredientes]) Para pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como la sepsis e infecciones oportunistas, (ver la sección [Precauciones])

Para pacientes con falla cardiaca moderada a severa (NYHA Clase III/IV), (ver la sección [Precauciones])

Precauciones y advertencias: Infecciones

Los pacientes que usan antagonistas TNF son más susceptibles a las infecciones graves. La función pulmonar deteriorada puede incrementar el riesgo de infecciones.

Antes, durante y después del uso de este producto, los pacientes deben ser cercanamente monitoreados en cuanto a infecciones, incluyendo tuberculosis. Puesto que la eliminación de adalimumab puede tomar hasta 4 meses, el monitoreo se debe continuar durante este periodo.

Sea para infección activa crónica o infección activa focalmente, el producto no puede iniciar hasta que la infección se controle. Para el tratamiento en pacientes con historial de exposición a la tuberculosis y que están viajando en áreas con alto riesgo de tuberculosis o micosis endémica (tal como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis), se debe realizar la evaluación de riesgo y beneficio (ver infecciones oportunistas).

Los pacientes con infección durante el tratamiento se deben monitorear cercanamente y evaluar exhaustivamente. En ocurrencia de una nueva y grave infección o sepsis, el paciente debe interrumpir el producto y recibir medicación apropiada antibacteriana o antifúngica para el tratamiento hasta que se controle la infección. Para pacientes con historial de recurrencia de la infección o que son susceptibles a la infección, incluyendo aquellas que usan agentes inmunosupresores, se debe tener precaución cuando los médicos consideren usar el producto para estos pacientes.

Página 313 de 739

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

Infecciones graves:

El tratamiento con este producto puede incrementar el riesgo de infecciones graves que involucran sistemas y lugares de órganos, que pueden resultar en hospitalización o muerte (ver la sección [Advertencias de caja negra]). Los pacientes que usan antagonistas TNF han reportado las infecciones oportunistas producidas por las bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, incluyendo aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionela, listeria, pneumocystis y tuberculosis. Estos pacientes a menudo tienen enfermedades diseminadas más que localizadas. Otras infecciones serias, incluyendo la neumonía, pielonefritis, artritis séptica y sepsis, también se han encontrado en ensayos clínicos.

El uso de antagonistas del TNF en combinación con abatacept o anakinra en pacientes con artritis reumatoide (AR) se asocia con un mayor riesgo de infecciones graves; por lo tanto, no se recomienda utilizar este producto en combinación con estos agentes biológicos para el tratamiento de la AR.

Este producto no debe utilizarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones locales. Los pacientes mayores de 65 años, con comorbilidades y/o en uso concurrente de inmunosupresores (como corticosteroides o metotrexato) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser considerados antes de iniciar el tratamiento de pacientes con:

- Infecciones crónicas o recurrentes;
- Exposición a la tuberculosis;
- Antecedentes de infecciones oportunistas;
- Vivir o viajar a zonas donde haya tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis;
- O factores potenciales que sean propensos a las infecciones.

Tuberculosis:

Se han notificado casos de reactivación de la tuberculosis y nuevos casos de tuberculosis en pacientes que reciben adalimumab para su tratamiento, incluyendo pacientes con tuberculosis latente o activa que han sido tratados y los casos de tuberculosis incluyen

Página 314 de 739

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

tuberculosis pulmonar y tuberculosis extrapulmonar (es decir, tuberculosis diseminada). Los pacientes deben ser evaluados para detectar los factores de riesgo de tuberculosis y someterse a pruebas periódicas para detectar la infección tuberculosa latente antes y durante el tratamiento. La evaluación debe incluir los antecedentes detallados de tuberculosis del paciente, la exposición previa a población con tuberculosis activa y el uso previo y/o actual de terapia inmunosupresora. Deben realizarse las pruebas de cribado adecuadas en todos los pacientes, es decir, la prueba cutánea de la tuberculina y la prueba de la radiografía de tórax (que deben estar en consonancia con las directrices locales de prevención y tratamiento).

También se recomienda registrar los resultados de las pruebas en la historia clínica del paciente. Los prescriptores deben tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes con enfermedades graves o que estén utilizando agentes inmunosupresores.

Este producto está prohibido en pacientes diagnosticados de tuberculosis activa.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección tuberculosa latente antes del tratamiento con antagonistas del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este producto, debe evaluarse la tuberculosis latente para el tratamiento; los pacientes con resultados positivos en la prueba cutánea de la tuberculina con induración ≥ 5 mm e incluso los pacientes que hayan sido vacunados previamente con BCG deben ser considerados para el tratamiento.

En las siguientes circunstancias, el médico debe sopesar cuidadosamente los pros y los contras del tratamiento.

Si se sospecha una infección tuberculosa latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. Si el diagnóstico es de tuberculosis latente, se debe realizar un tratamiento preventivo antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales de tratamiento antes del tratamiento con este producto.

En el caso de los pacientes con factores de riesgo de tuberculosis múltiples o significativos, pero con resultados negativos en el cribado de la tuberculosis, y de los pacientes con antecedentes de infección tuberculosa latente o activa, pero con un tratamiento indeterminado, debe considerarse un tratamiento antituberculoso preventivo adecuado antes del tratamiento con este producto. Incluso con un tratamiento preventivo

Página 315 de 739

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

antituberculoso, se han producido casos de reactivación de la tuberculosis con adalimumab. Algunos pacientes que se habían curado con éxito de la tuberculosis activa tuvieron una reactivación de la tuberculosis durante el tratamiento con adalimumab. Se recomienda consultar a un especialista en tuberculosis para ayudar a determinar si un paciente individual es apto para el tratamiento antituberculoso.

Si un paciente presenta signos/síntomas de infección tuberculosa (p.e., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, hipotermia, apatía) durante o después del tratamiento con este producto, se debe aconsejar al paciente que acuda a un médico inmediatamente.

Se recomienda encarecidamente considerar la tuberculosis en el diagnóstico diferencial de los pacientes con una nueva infección durante el tratamiento con este producto, especialmente si los pacientes han estado previamente o recientemente en un país con alta incidencia de tuberculosis o han estado en contacto estrecho con pacientes con tuberculosis activa.

Monitoreo

Durante y después del tratamiento con este producto, se debe vigilar estrechamente el desarrollo de síntomas y signos de infección, incluyendo la tuberculosis que pueda ocurrir en pacientes con prueba de infección tuberculosa latente negativa antes de iniciar el tratamiento. Cuando se utiliza este producto, la prueba de la infección tuberculosa latente puede ser falsamente negativa.

Este producto debe suspenderse si un paciente tiene una infección grave o una sepsis durante el tratamiento. En el caso de un paciente con una nueva infección durante el tratamiento con este producto, se debe realizar una estrecha vigilancia. En el caso de un paciente con baja función inmunológica, se debe proporcionar una prueba diagnóstica adecuada, oportuna y completa y una terapia antibacteriana apropiada.

Infecciones oportunistas, incluidas las infecciones fúngicas invasivas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones fúngicas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab para su tratamiento. Dado que estas infecciones no se reconocieron en pacientes que utilizaban anteriormente antagonistas del TNF y se retrasó el tratamiento adecuado, podrían tener consecuencias fatales.

Las infecciones fúngicas invasivas deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con enfermedades sistémicas graves o que residen o viajan a regiones con micosis endémicas. Los pacientes con signos o síntomas de fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltración pulmonar u otra enfermedad sistémica grave (con o sin shock) deben sospechar de infecciones fúngicas invasivas y dejar de usar este producto inmediatamente. La detección de antígenos y anticuerpos de histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Al realizar la prueba diagnóstica se debe considerar una terapia empírica antifúngica adecuada y tener en cuenta el riesgo de infecciones fúngicas graves y el riesgo de terapia antifúngica. Se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas para el diagnóstico y tratamiento antifúngico de estos pacientes.

Tumores malignos

En la actualidad, no hay investigaciones sobre el uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con tumores malignos ni sobre la continuación de adalimumab en el tratamiento de pacientes con tumores malignos. Por lo tanto, en pacientes con tumores malignos conocidos (excepto los pacientes que se han curado con éxito de un cáncer de piel no melanoma (CPNM)), cuando se utilicen antagonistas del TNF incluyendo este producto o se continúe con antagonistas del TNF para el tratamiento de pacientes con tumores malignos, deben considerarse plenamente los riesgos y beneficios.

Tumores malignos en adultos

En la fase de control de los ensayos clínicos de determinados antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se observaron más casos de tumores malignos en pacientes adultos del grupo de tratamiento con antagonistas del TNF en comparación con los pacientes adultos del tratamiento de control. En la fase de control de 39 ensayos clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APS), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC) colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (Ps), hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), excepto el melanoma (células basales y espinocelulares) de piel, cuya incidencia de tumores malignos fue de 0,7/100 pacientes-año [0,48, 1,03 (intervalo de confianza 95%)] en 7973 pacientes tratados con adalimumab y 0,7/100 pacientes-año [0,41, 1,17 (intervalo de confianza 95%)] en 4848 pacientes en tratamiento de control (la mediana del tiempo de tratamiento fue de 4 meses para los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes en tratamiento de control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de adalimumab en pacientes

adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV, excepto en el caso del linfoma y el cáncer de piel no melanoma (CPNM), los tumores malignos más comúnmente observados fueron el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón y el melanoma. Los tumores malignos en los pacientes tratados con adalimumab en las fases de control y no control de estos estudios fueron similares en tipo y número a los esperados en la población estadounidense según la base de datos SEER (corregidos por edad, sexo y raza).

En la fase de control de 3 ensayos clínicos controlados de adalimumab en pacientes adultos chinos con artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y psoriasis (Ps), no se observó ninguna neoplasia en 809 pacientes tratados con adalimumab ni en 262 pacientes en tratamiento de control (la mediana del tiempo de tratamiento fue de 3 meses para los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes en tratamiento de control). En la fase de extensión abierta de 3 ensayos clínicos controlados y un ensayo clínico no controlado de adalimumab en pacientes adultos chinos con AR, EA y Ps, se observaron 3 casos de tumores malignos en 1090 pacientes tratados con adalimumab (la mediana del tiempo de tratamiento fue de 6 meses), que fueron cáncer de endometrio, cáncer gástrico y tumor de pulmón. La incidencia de tumores malignos fue de 0,43/100 pacientes-año [0,10, 1,30 (intervalo de confianza 95%)].

En ensayos controlados de otros antagonistas del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de malignidad (es decir, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y antecedentes significativos de tabaquismo y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), la incidencia de tumores malignos fue mayor en el grupo de antagonistas del TNF que en el grupo de control.

Según los datos disponibles, no está claro si el adalimumab afecta al riesgo de hiperplasia atípica o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa y mayor riesgo de hiperplasia atípica o cáncer de colon, por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria) o los pacientes con antecedentes de hiperplasia atípica o cáncer de colon deben someterse a evaluaciones periódicas de hiperplasia atípica antes de la administración de la dosis y durante todo el curso. Las evaluaciones pueden basarse en las directrices de tratamiento y deben incluir al menos una colonoscopia y una biopsia de tejido.

Cáncer de piel no melanoma

En la fase de control de 39 ensayos clínicos globales de dalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, s, HS y UV, la incidencia de cánceres de piel no melanoma (CPNM) fue de 0,8/100 pacientes-año [0,52, 1,09 (intervalo de confianza 95%)] en pacientes tratados con adalimumab y 0,2/100 pacientes-año [0,10, 0,59 (intervalo de confianza 5%)] en pacientes en tratamiento de control.

Todos los pacientes deben ser examinados para detectar NMSC antes y durante el tratamiento con este producto, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora a largo plazo o pacientes con psoriasis con antecedentes de terapia PUVA.

Linfoma y leucemia

En la fase de control de los ensayos clínicos de todos los antagonistas del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en los pacientes del grupo de tratamiento con antagonistas del TNF en comparación con el grupo de tratamiento de control. En la fase de control de 39 ensayos clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS y UV, se produjeron 2 casos de linfoma en 7973 pacientes tratados con adalimumab y un caso de linfoma en 4848 pacientes en tratamiento de control. En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de adalimumab en adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV (la mediana del tiempo de tratamiento fue de aproximadamente 0,7 años), la incidencia observada de linfoma fue de aproximadamente 0,11/100 pacientes-año en 24.605 pacientes tratados con adalimumab durante más de 40.215 pacientes-año. Esto fue aproximadamente tres veces mayor que la incidencia esperada en la población de los EUA, según la base de datos SEER (corregida por edad, sexo y raza). La incidencia de linfoma en los ensayos clínicos de adalimumab es incomparable con la incidencia de linfoma en los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF y no se puede predecir la incidencia en una población de pacientes más amplia. Incluso sin terapia con antagonistas del TNF, el riesgo de linfoma en pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente en pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición prolongada a agentes inmunosupresores, puede ser mayor (hasta varias veces) que en la población general.

En el caso de la AR y otras indicaciones, se han notificado casos de leucemia aguda y crónica posteriores a la comercialización asociados al uso de antagonistas del TNF. Incluso sin terapia con antagonistas del TNF, los pacientes con AR pueden tener un riesgo mayor (unas 2 veces) de padecer leucemia que la población general.

Página 319 de 739

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

Tumores malignos en pacientes infantiles y adultos jóvenes

Se han notificado tumores malignos en niños, adolescentes y pacientes adultos jóvenes (tratamiento inicial de ≤ 18 años de edad) que reciben antagonistas del TNF, incluido adalimumab, algunos de los cuales son mortales. Aproximadamente la mitad de los casos son linfomas, incluyendo linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Los casos restantes son una variedad de tumores malignos, incluyendo tumores malignos raros comúnmente asociados con enfermedades inmunosupresoras y malignas que no son comunes en niños y adolescentes. Los tumores malignos se presentan tras una media de tiempo de tratamiento de 30 meses (1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes están recibiendo terapia inmunosupresora al mismo tiempo. Estos casos posteriores a la comercialización proceden de diversas fuentes, incluyendo bases de datos de registro e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) y de post-comercialización de este tipo raro de linfoma de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab. Estos casos tuvieron una evolución rápida de la enfermedad y fueron mortales. La mayoría de estos casos notificados se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría de los pacientes eran adolescentes o adultos jóvenes de sexo masculino. Casi todos estos pacientes fueron tratados con azatioprina inmunosupresora o 6-mercaptopurina (6-MP) en combinación con antagonistas del TNF en el momento del diagnóstico o antes del mismo. Actualmente no se sabe con certeza si la aparición de HSTCL está asociada al uso de antagonistas del TNF o a la combinación de antagonistas del TNF con otros agentes inmunosupresores. Deben considerarse cuidadosamente los riesgos potenciales de este producto en combinación con azatioprina o 6-mercaptopurina.

Reacciones alérgicas

Se han notificado reacciones alérgicas y angioedema tras el tratamiento con adalimumab. En caso de que se produzcan reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, debe interrumpirse inmediatamente la administración de este producto y administrarse un tratamiento adecuado. Se han observado reacciones alérgicas en ensayos clínicos de adalimumab en adultos (p.e., erupción alérgica, reacciones anafilácticas, reacciones fijas al medicamento, reacciones no específicas al medicamento y urticaria).

Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de antagonistas del TNF, incluido adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación vírica en portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) (es decir, con antígeno de superficie positivo). Algunos casos han provocado la muerte del paciente. La mayoría de estos informes se producen en pacientes que reciben simultáneamente otros agentes inmunosupresores, que también pueden contribuir a la reactivación del VHB.

Los pacientes deben someterse a pruebas de infección por el VHB antes de iniciar la terapia con antagonistas del TNF. En los pacientes con riesgo de infección por el VHB debe evaluarse la evidencia de una infección previa por el VHB. Para los pacientes con resultados positivos en las pruebas del VHB, se recomienda consultar a un especialista pertinente con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Debe tenerse precaución al prescribir antagonistas del TNF a los pacientes confirmados como portadores del VHB. En la actualidad, no hay pruebas suficientes de la seguridad y eficacia de la terapia antiviral para los portadores del VHB que reciben terapia con antagonistas del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En el caso de los portadores del VHB que requieran terapia con antagonistas del TNF, deben vigilarse estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por el VHB durante todo el periodo de tratamiento y meses después de su finalización. Si un paciente presenta una reactivación del VHB, debe interrumpirse el tratamiento con este producto y administrarse una terapia antiviral eficaz con los cuidados de apoyo adecuados. La seguridad de reiniciar la terapia con antagonistas del TNF tras el control de la reactivación del VHB no está clara. Por lo tanto, en estos casos, debe tenerse especial precaución al considerar la reanudación del tratamiento con este producto y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Reacciones del sistema nervioso

El uso de antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se asocia con nuevos o peores síntomas clínicos y/o manifestaciones de imagen de casos raros de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y neuritis óptica, así como enfermedades desmielinizantes periféricas, incluyendo el síndrome de Guillain-Barre. En el caso de pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico anteriores o nuevas, los médicos deben tener especial cuidado al administrar este producto para su tratamiento. En caso de aparición de cualquiera de estas enfermedades, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de este producto.

Página 321 de 739

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

Inmunosupresión

En un estudio de adalimumab en 64 pacientes con artritis reumatoide, no hubo indicación de que adalimumab inhibiera las reacciones alérgicas retardadas y los niveles de inmunoglobulina o alterara el número de células T, células B y células NK (asesinas naturales), monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Reacciones hematológicas

En los casos en los que se utilizan antagonistas del TNF, hay pocos informes de pancitopenia, incluida la anemia aplásica. Hay unos pocos informes de reacciones adversas hematológicas durante el uso de adalimumab, incluyendo hipocitosis clínicamente significativa (p.e., trombocitopenia, leucopenia). La relación causal entre estos casos y el uso de adalimumab no está clara. Si un paciente presenta signos y síntomas de discrasia (p.e., fiebre persistente, contusión, hemorragia, piel pálida), el paciente debe ser tratado inmediatamente. En el caso de los pacientes a los que se les haya diagnosticado un trastorno hematológico, debe suspenderse inmediatamente el uso de este producto.

Inmunización

En un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con AR, cuando se utilizó adalimumab simultáneamente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antigripal, no se detectaron diferencias en la respuesta de anticuerpos antineumocócicos del paciente entre el grupo de tratamiento con adalimumab y el grupo de tratamiento con placebo. Una proporción similar de pacientes en el grupo de tratamiento con adalimumab y el grupo de tratamiento con placebo produjo anticuerpos antigripales de niveles protectores; sin embargo, en los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab, el título total de antígeno gripal fue ligeramente inferior, y se desconoce su significado clínico. Los pacientes tratados con este producto pueden recibir simultáneamente la vacunación, excepto las vacunas vivas. No hay informes de infecciones secundarias inducidas por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

Para los infantes expuestos al adalimumab en el útero, se desconoce la seguridad de la vacuna viva o de la vacuna viva atenuada. Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios antes de vacunar a estos infantes. No se recomienda vacunar al

Página 322 de 739

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

infante dentro de los 5 meses de la última inyección del producto para la madre del infante durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Existen informes de casos exacerbados y nuevos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) después del tratamiento con antagonistas del TNF. También hay informes de casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. El adalimumab no se ha estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en otro ensayo clínico de antagonistas del TNF, se observó una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves relacionados con la ICC. En un estudio clínico en el que se utilizó otro antagonista del TNF, se observó un aumento de la mortalidad causada por la insuficiencia cardíaca congestiva. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA), este producto debe utilizarse con extrema precaución y estrecha vigilancia. La insuficiencia cardíaca de moderada a grave es una contraindicación de adalimumab (ver sección [Contraindicaciones]). Si un paciente tiene síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o si los síntomas anteriores empeoran, debe suspenderse el producto.

Proceso autoinmune

El tratamiento con adalimumab puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. El impacto del uso a largo plazo de adalimumab en las enfermedades autoinmunes no está claro. Si un paciente tiene síntomas de síndrome lupoide y el anticuerpo contra el ADN de doble cadena es positivo después del tratamiento con este producto, el tratamiento con este producto debe interrumpirse inmediatamente (ver sección [Reacciones adversas]).

Uso simultáneo de fármacos antirreumáticos biológicos y antagonistas del TNF

En un estudio clínico en el que se utilizó anakinra y otro antagonista del TNF-etanercept simultáneamente, se observaron infecciones graves y, en comparación con el uso de etanercept solo, no se pudo mejorar la eficacia clínica. De acuerdo con las características de las reacciones adversas en el uso combinado de etanercept con anakinra, también puede producirse una toxicidad similar cuando se utiliza anakinra en combinación con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda utilizar este producto en combinación con anakinra (ver sección [Interacciones de la droga]).

No se recomienda utilizar este producto y otros fármacos antirreumáticos biológicos (como anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF simultáneamente, ya que podría aumentar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves, y otras posibles interacciones con otros medicamentos (ver sección [Interacciones de la droga]).

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad quirúrgica en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab es limitada. La larga vida media de adalimumab debe tenerse en cuenta cuando se planifica una cirugía para un paciente. Cuando un paciente tratado con este producto necesite una intervención quirúrgica, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar infecciones y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia sobre la seguridad de la artroplastia en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab también es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

El tratamiento ineficaz de la enfermedad de Crohn hace que pueda haber una estenosis fibrosa fija en el intestino que requiera cirugía. Los datos disponibles indican que adalimumab no provoca la aparición o exacerbación de la estenosis intestinal.

Reacciones adversas:

Investigación Clínica

Los siguientes datos sobre reacciones adversas son principalmente de datos de estudios clínicos llevados a cabo en el exterior.

Fueron realizados estudios fundamentales controlados y de etiqueta abierta en 9506 pacientes por 60 meses o más largos. Estos pacientes incluyen: pacientes con artritis reumatoide de corto plazo y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con el punto de fijación), espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial radiológicamente negativa), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. El estudio controlado fundamental incluyó 6,089 pacientes quienes recibieron

Página 324 de 739

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

adalimumab y 3,801 pacientes quienes recibieron placebo o comparador activo durante la fase de control.

En la fase de control doble ciego del estudio fundamental, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 5.9% y 5.4% en el grupo de tratamiento adalimumab y grupo de control.

Resumen de seguridad

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son infecciones (tales como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, sangrado, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Existen reportes de reacciones adversas serias a adalimumab. Antagonistas TNF, incluyendo adalimumab, afectan el sistema inmune en el cuerpo humano y el uso de tales drogas puede afectar las defensas contra la infección y el cáncer en el cuerpo humano. También ha habido reportes de infecciones inducidas fatales y de amenaza a la vida con adalimumab (incluyendo sepsis, infección oportunista y tuberculosis), recurrencia de hepatitis B y una variedad de malignidades (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma de célula T hepatosplénica). Existen también reportes de reacciones hemorrágicas severas, reacciones neurológicas y reacciones autoinmunes, incluyendo pancitopenia, anemia aplásica, eventos adversos demielinizantes de nervio central y periférico y reportes de lupus, síntomas relacionados con el lupus y síndrome de Stevens-Johnson, etc.

La Tabla 1 presenta reacciones adversas en estudios clínicos y después del mercadeo de acuerdo con la clase y frecuencia de órgano de sistema (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; ocasional $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raro $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, desconocido: inestimable basado en los datos disponibles).

En cada uno de los siguientes grupos divididos por consecuencia, se listan las reacciones adversas en orden ascendente de acuerdo a la severidad. Las reacciones adversas de más alta frecuencia observadas en cada radicación se incluyen en esta tabla. El asterisco (*) en la columna de clase de órgano de sistema indica que se muestra más información en [Contraindicaciones], [Precauciones] y [Reacciones adversas].

Tabla 1 Reacciones adversas

Página 325 de 739

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

Clase órgano sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones *	Muy comunes	Infecciones de tracto respiratorio (incluyendo infecciones de tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía viral por herpes)
	Comunes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de piel y tejido blando (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones auditivas, infecciones orales (incluyendo herpes simplex, herpes oral e infecciones dentales), infecciones de tracto reproductivo (incluyendo infecciones fúngicas vaginales), infecciones tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicos e infección de articulación
	Ocasionales	Infecciones de sistema nervioso (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares y diverticulitis ¹⁾

Neoplasmas benigno, maligno y no especificado (incluyendo quistes y pólipos) *	Comunes	Cáncer de piel deferente al melanoma (incluyendo carcinoma celular basal y carcinoma espinocelular), tumor benigno
	Ocasionales	Linfoma**, tumor de órgano sólido (incluyendo cáncer de seno, tumor de pulmón y tumor de tiroides), melanoma**
	Raros	Leucemia 1)
	Desconocidos	Linfoma células T Hepatoesplénico 1)
Carcinoma de células Merkel (carcinoma neuroendocrino de piel) 1)	Muy comunes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Comunes	Leucocitosis, trombocitopenia
Desórdenes sanguíneos y linfáticos *	Ocasionales	Purpura trombocitopénica idiopática
	Raros	Pancitopenia
	Comunes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergias estacionales)
Desórdenes sistema inmune *	Ocasionales	Sarcoidosis 1), vasculitis
	Raros	Reacciones alérgicas 1)
Desórdenes de metabolismo y nutrición	Muy comunes	Lípidos en sangre incrementados
	Comunes	Hipocalemia, ácido úrico incrementado, sodio en sangre anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, deshidratación
Desórdenes psiquiátricos Desórdenes sistema nervioso*	Comunes	Cambios emocionales (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
	Muy comunes	Dolor de cabeza
	Comunes	Parestesia (incluyendo disestesia), migraña, compresión raíz nerviosa
	Ocasionales	Accidente cerebrovascular 1), temblor, enfermedad neurológica
Desórdenes oculares	Raros	Esclerosis múltiple, lesiones demielinizante (p.e., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barre) 1)
	Comunes	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojo
Desórdenes de oído y laberinto	Ocasionales	Diplopía
	Comunes	Mareos

Desórdenes cardiacos *	Ocasionales	Sordera, tinnitus
	Comunes	Taquicardia
	Ocasionales	Infarto del miocardio ¹⁾ , arritmia, falla cardiaca congestiva
	Raros	Infarto cardiaco
	Ocasionales	Aneurisma aórtico oclusión vascular, tromboflebitis
	Comunes	Asma, disnea, tos
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales *	Ocasionales	Embolismo pulmonar ¹⁾ , enfermedad intersticial de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, efusión pleural ¹⁾
	Raros	Fibrosis pulmonar ¹⁾
	Muy comunes	Dolor abdominal nausea y vómito
Desórdenes gastrointestinales	Comunes	Sangrado gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de Sjogren
	Ocasionales	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raros	Perforación intestinal ¹⁾
	Muy comunes	Enzima de hígado incrementada
Desórdenes hepato biliares*	Ocasionales	Colecistitis y coleditiasis, esteatosis hepática, bilirrubina, incrementadas
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ , hepatitis autoinmune ¹⁾
	Desconocidas	Falla de hígado ¹⁾
	Muy comunes	Sarpullido (incluyendo sarpullido exfoliativo)
Desórdenes de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Nueva psoriasis o psoriasis empeorada (incluyendo psoriasis pustular palmar-plantar) ¹⁾ , urticaria, contusiones (incluyendo purpura), dermatitis (incluyendo eczema) onicolisis, hiperhidrosis, pérdida de cabello ¹⁾ , prurito
	Ocasionales	Sudor nocturno, cicatriz
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Steven-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾
	Desconocidas	Síntomas de dermatomiositis empeorados ¹⁾
	Muy comunes	Dolor músculo esquelético
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Comunes	Espasmo muscular (incluyendo dermatomiositis creatinafosfocinasa)
	Ocasionales	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome lúpico ¹⁾
	Comunes	Deterioro función renal, hemeturia

Desórdenes renales y urinarios	Comunes	Deterioro función renal, hematuria
	Ocasionales	Nocturia
Desórdenes sistema reproductivo y seno	Ocasionales	Disfunción eréctil
Desórdenes generales condiciones del lugar de administración*	Muy comunes	Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Comunes	Dolor de pecho, edema, fiebre ¹⁾
	Ocasionales	Inflamación
Investigaciones *	Comunes	Coagulación y desórdenes hemorrágicos (incluyendo activación prolongada de tromboplastina parcial), prueba de anticuerpos positiva (incluyendo anticuerpos DNA de doble cadena).
Herida, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Comunes	Desórdenes de sanación

Para más información, ver [Contraindicaciones], [Precauciones] y [Reacciones Adversas]. Incluyendo investigación de extensión abierta. Incluyendo datos espontáneos de reporte

Descripción de reacciones adversas

Reacciones en el lugar de la inyección

En un ensayo clínico controlado fundamental en adultos, el 12.9% de los pacientes que recibieron adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento y/o picazón, sangrado, dolor o hinchazón), mientras que el 7.2% de los pacientes que recibieron placebo o comparador activo desarrollaron las reacciones anteriores. En general, no hubo necesidad de parar la medicación debido a las reacciones en el lugar de la inyección.

En un en un estudio clínico fundamental controlado en adultos, el índice de infección en pacientes que reciben adalimumab fue de 1.51/paciente-año y el índice en pacientes que reciben placebo y comparador activo fue de 1.46/paciente-año. Las infecciones fueron principalmente inflamación nasofaríngea, infección de tracto respiratorio superior e infección de tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron recibiendo adalimumab después de la recuperación.

Página 329 de 739

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

En pacientes que recibieron adalimumab, la incidencia de infecciones graves fue de 0.04/paciente-año y en pacientes que reciben placebo y activo graves, la incidencia fue de 0.03/paciente-año. En un estudio controlado y de etiqueta abierta, fueron reportados casos de infecciones graves (incluyendo infecciones fatales, que ocurren raramente). Estos reportes incluyeron tuberculosis (incluyendo tuberculosis miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p.e., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidioidomicosis, neumocistosis, candidiasis, aspergilosis y steriosis). La vasta mayoría de tuberculosis ocurrió durante los primeros ocho meses de tratamiento, que puede reflejar las características de recurrencia de la enfermedad latente.

Enfermedad maligna e hiperplasia linfocitos anormales

En un ensayo fundamental controlado en adalimumab, los pacientes adultos con artritis reumatoide activan de moderada a severa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial radiográficamente negativa, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveitis fueron estudiadas por al menos 12 semanas. La incidencia de tumores malignos (excepto para linfoma y cáncer de piel no melanoma) en 5,291 pacientes que reciben adalimumab fue de .8 (4.4, 10.5)/1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) y el dato correspondiente en 3444 pacientes en el grupo de control fue 6.3 (3.4, 11.8)/1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) (la duración de tratamiento media con adalimumab fue 4.0 meses y la duración media de tratamiento con control fue de 3.8 meses). Entre pacientes tratados con adalimumab, la incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 8.8 (6.0, 13.0)/1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) y 3.2 (1.3, 7.6)/1000 pacientes-año (95% intervalo de confianza) en pacientes de control. De los cánceres de piel anteriores, la incidencia de carcinoma espinocelular en pacientes tratados con adalimumab fue de 2.7 (1.4, 5.4)/1000 pacientes-año (95% intervalo de confianza) y el dato correspondiente en el grupo de control fue de 0.6 (0.1, 4.5)/1000 pacientes-año. La incidencia de lipoma en pacientes tratados con adalimumab fue de 0.7 (0.2, 2.7) /1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) y el dato correspondiente en el grupo de control fue de 0.6 (0.1, 4.5) /1000 pacientes-año.

Combinar la parte de control del estudio con los estudios de extensión abiertos en marcha y completados, el tiempo de observación medio de estos últimos fue de aproximadamente 3.3 años, incluyendo el tratamiento de más de 26,439 pacientes-año en 6,427 pacientes y la evidencia observada de lesiones malignas diferentes al linfoma y cáncer de piel no melanoma fue de 8.5/1000 pacientes-año. La incidencia de cáncer de piel no melanoma

Página 330 de 739

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

fue de aproximadamente 9.6/1000 pacientes-año y la incidencia de linfoma fue de aproximadamente 1.3/1000 pacientes-año.

La experiencia post-mercadeo (principalmente pacientes con artritis reumatoide) de enero de 2003 a diciembre de 2010 mostró que la incidencia reportada de tumores malignos fue de aproximadamente 2.7/1000 pacientes-año. La incidencia reportada de cáncer de piel no melanoma y linfoma fue de aproximadamente 0.2/1000 pacientes-año y 0.3/1000 pacientes-año, respectivamente (ver sección [Precauciones]).

Existen pocos reportes post-mercadeo de reacciones adversas sobre linfoma hepatoesplénico de célula T (ver sección [Precauciones]).

Interacciones:

Metotrexato

En pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y artritis psoriásica, se estudió el adalimumab en monoterapia y en combinación con metotrexato. En comparación con la monoterapia, el uso de adalimumab en combinación con metotrexato produjo menores anticuerpos. La no utilización de metotrexato podría dar lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, una aceleración de la eliminación y una reducción de la eficacia de adalimumab. Aunque el metotrexato podría reducir la eliminación aparente de adalimumab, no se recomienda ajustar la dosis de este producto ni del metotrexato sobre la base de la evidencia actual.

Productos biológicos

No se recomienda combinar este producto con anakinra (ver sección [Precauciones]).

No se recomienda combinar este producto con abatacept (ver sección [Precauciones]).

Se ha observado una mayor incidencia de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab y tratados posteriormente con un antagonista del TNF. No hay suficiente información sobre el uso simultáneo de este producto y otros biológicos para el tratamiento de pacientes con AR, APS, EA, EC, CU, Ps, HS y UV.

No se recomienda la combinación de este producto con otros fármacos biológicos antirreumáticos u otros antagonistas del TNF, ya que puede aumentar el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

Vacunas vivas

Evitar el uso simultáneo de este producto y vacunas vivas (ver sección [Precauciones]).
Sustratos del citocromo P450.

Los niveles elevados de citoquinas (como TNF α , IL-6) durante la inflamación crónica pueden inhibir la producción de la enzima CYP450. Las moléculas que antagonizan la actividad de las citocinas, como el adalimumab, pueden afectar a la producción de la enzima CYP450. Se aconseja a los pacientes tratados con sustratos del CYP450 de estrecho índice terapéutico que vigilen el efecto terapéutico (p.e., warfarina) o la concentración del fármaco (p.e., ciclosporina o teofilina) desde el inicio o la retirada del tratamiento con este producto y se puede ajustar la dosis individual del fármaco según sea necesario.

Compatibilidad de la droga

Este producto no se puede mezclar con otros fármacos, ya que no existe ningún estudio sobre la compatibilidad de los mismos.

Poblaciones Especiales:

Población geriátrica

La incidencia de infecciones graves y neoplasias malignas en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab en pacientes mayores de 65 años fue mayor que en pacientes menores de 65 años. Algunas de ellas pueden tener consecuencias fatales. Por lo tanto, los pacientes geriátricos deben prestar especial atención al riesgo de infecciones en el tratamiento.

Impacto en las capacidades de conducción y manejo de máquinas

Adalimumab tiene un ligero impacto en la conducción y el manejo de máquinas. El tratamiento con este producto puede causar mareos (incluido impacto, trastorno visual y fatiga) (ver sección [Reacciones adversas]).

Página 332 de 739

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Este producto debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Adalimumab 0.8ml: 40mg solución inyectable.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden auto inyectarse, si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico.

El producto se puede administrar a temperatura ambiente, para ello déjelo por aproximadamente 15 a 30 minutos antes de la inyección. No remueva la tapa o cubierta mientras se le permite que alcance la temperatura ambiente. Antes de la inyección inspeccione cuidadosamente la solución en la jeringa prellenada que no tenga material particulado o decoloración. Si nota cualquier partícula o decoloración, no use el producto. Este producto no contiene preservativos; por consiguiente, scarte las porciones no usadas de droga que permanecen de la jeringa.

Las aplicaciones deben ocurrir en sitios separados en el muslo o abdomen. Rote los sitios de inyección y no administrar inyecciones en áreas donde la piel está dolorosa, golpeada, roja, dura, cicatrizada o con marcas de estiramiento. Para pacientes con psoriasis, no inyecte en áreas de protuberancia, engrosamiento, enrojecimiento o placa escamosa.

Otras terapias de combinación (p.e., glucocorticoides y/o inmunomoduladores) necesitan ser optimizadas durante el tratamiento con este producto.

Adulto

Artritis Reumatoide

Para pacientes adultos con artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 40mg adalimumab, administrados por inyección subcutánea en dosis única cada dos semanas. El Metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con este producto.

Página 333 de 739

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

En el curso del tratamiento con este producto, se puede continuar con glucocorticoides, drogas salicílicas, drogas no esteroideas.

antiinflamatorias o analgésicos. Para el uso de otras drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs) diferentes al metotrexato, por favor refiérase a la sección [Precauciones].

En el caso de terapia con droga única, si algunos pacientes han reducido el efecto terapéutico, la dosis se puede incrementar a 40 mg adalimumab, administrado por inyección cada semana para mejorar la eficacia.

Los datos disponibles indican que los pacientes usualmente logran la respuesta clínica dentro de las 12 semanas de tratamiento. Los pacientes sin respuesta clínica durante el periodo de tratamiento deben ser considerados cuidadosamente para el tratamiento continuo.

Interrupción de la administración del producto

El producto se puede descontinuar antes de la cirugía o con la ocurrencia de infección seria.

Los datos disponibles indican que la reutilización de adalimumab después de 70 días o más logrará el mismo grado de respuesta clínica y seguridad similar como antes de interrupción de la administración del producto.

Espondilitis Anquilosante

Para pacientes adultos con espondilitis anquilosante, la dosis recomendada es de 40mg adalimumab, administrada por inyección subcutánea en dosis única cada dos semanas.

Los datos disponibles indican que los pacientes usualmente logran la respuesta clínica dentro de las 12 semanas de tratamiento. Los pacientes sin respuesta clínica durante el periodo de tratamiento se deben considerar cuidadosamente para el tratamiento continuo.

Psoriasis

Para pacientes adultos con psoriasis, la dosis recomendada de este producto es de 80mg, inyección subcutánea en la primera semana, seguida de 40mg, inyección subcutánea cada dos semanas.

Los pacientes sin respuesta clínica dentro de las 16 semanas de tratamiento deben ser considerados cuidadosamente para el tratamiento continuo.

Para pacientes con respuesta inadecuada después de más de 16 semanas de tratamiento, la frecuencia de dosis se puede incrementar a 40 mg cada semana para beneficios. Después de incrementar la frecuencia de dosis, los pacientes aún con respuesta inadecuada se deben reconsiderar cuidadosamente ara los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento una vez cada semana (ver la sección [Ensayos Clínicos]). Si se logra respuesta suficiente después de incrementar la frecuencia de dosis, la dosis subsiguiente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

La seguridad y eficacia de adalimumab en el tratamiento a acientes con psoriasis en placas crónica de moderada a severa por más de un año no han sido evaluados en ensayos clínicos controlados.

Pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con disfunción hepática y/o renal

No se han llevado a cabo estudios en esta población de pacientes y no se han hecho recomendaciones de dosis.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 00 de diciembre 6 de 2019, allegado mediante radicado No. 20221285540

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información para prescribir versión 00 de diciembre 6 de 2019, allegado mediante radicado No. 20221285540, para el producto ALARIA® - 40 mg / 0.8 mL solución inyectable, principio activo Adalimumab, para las indicaciones: *Artritis Reumatoide: Este producto se puede usar en combinación con el metotrexato para el tratamiento de: -Pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que muestran pobre respuesta a las drogas anti-reumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato. Espondilitis Anquilosante: Este producto se indica para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa severa que muestra una pobre respuesta a la terapia convencional. Psoriasis: Este producto se indica para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a severa que requiere terapia sistémica. Este producto sólo debe ser administrado a pacientes que se monitorean cercanamente y tienen visitas de seguimiento regulares al médico”.*

Presenta estudios preclínicos de farmacología comparativos in vitro de la molécula HS016 vs Humira® en el que se observó similitud en la actividad biológica de ambas moléculas, otros estudios de farmacodinamia en diferentes modelos animales y para diferentes blancos moleculares con dosis efecto similar tanto en HS016 vs Humira®, estudios de seguridad cardiovascular y del sistema nervioso central no evidenciaron eventos adversos, estudios de dosis única, dosis repetidas, toxicidad aguda, inmunogenicidad, inmunotoxicidad, reacciones locales, reactogenicidad, sin señales de seguridad diferentes a los conocidos.

Como soportes principales presenta estudio HS016-1 fase 1 de bioequivalencia con una dosis única de 40 mg/0.8 mL de HS016-1 y Humira®, participaron 68 voluntarios

Página 336 de 739

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

en cada brazo, los resultados farmacocinéticos, el IC del 90% de la relación de media geométrica al cuadrado mínimo de AUC0-t, AUC0-c y Cmax de los dos grupos fueron (0.8724, 1.0605), (0.8743, 1.0841) y (0.9855, 1.1359), respectivamente. El IC del 90% se situó entre 0.8 y 1.25, correspondiente a parámetros de bioequivalencia de HS016 y Humira®. Un total de 288 eventos adversos se presentaron en 63 sujeto (92.6%) en el grupo HS06, siendo el 73.5% relacionados con el medicamento. No se reportaron eventos adversos severos ni de eventos adversos que conllevaran a la suspensión del tratamiento, ni muertes. Todos los participantes en ambos grupos (HS06 vs Humira) fueron negativos para anticuerpos contra medicamentos en la línea de base, los cuales se tornaron positivos desde el día 14 del inicio del tratamiento 25% VS 22.1%, al día 42 el 50% VS 42.6%, final del periodo de tratamiento fue 79.4% VS 92.6% respectivamente. Los anticuerpos neutralizantes al día 14 fue de 0% VS 0%, día 42 de 2.9% VS 4.4%, final del tratamiento 8.8% VS 4.4%.

Estudio fase 3 HS016-III aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con Humira®, que evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de la aplicación de HS016 40 mg/0.8 mL subcutáneo durante 24 semanas cada 2 semanas en sujetos con espondilitis anquilisante. Fueron aleatorizados 416 pacientes en el brazo HS016 y 232 en el brazo Humira®. Los resultados de eficacia, la ASAS20 en el grupo SHS06 a las 24 semanas fue de 87.50% (IC 95%: 83.93%, 90.52%), en el grupo Humira® el resultado fue de 90.09% (IC 95%: 85.50%, 93.61%). La diferencia entre los grupos (grupo HS016 - grupo Humira®) fue de -2,59% (IC 90%: -6.77%, 1.60%), se situó dentro de los límites de bioequivalencia (-15%, 15%). En otros desenlaces secundarios como ASAS40, Mejoría del 50% BASDAI y mejoría de ASAS5/6 los resultados no fueron estadísticamente diferentes en ambos grupos. Los resultados de seguridad, evidenciaron que la incidencia de TEAEs para HS06 fue 84.62% VS 86.21% en Humira®, similares a los conocidos para adalimumab. Los resultados de los parámetros de farmacocinética fueron similares en ambos grupos, así como los resultados de inmunogenicidad.

Con base en los estudios presentados, la Sala considera que el interesado debe aportar información sobre seguimiento postcomercialización de los países donde ha sido aprobado.

Así mismo, debe ajustar la información farmacológica a la aprobada para Humira® en Colombia.

Página 337 de 739

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

Revisado el resumen del PGR para el producto Alaria se solicita:
1. Allegar PGR que aplique para el producto Alaria en Colombia con la estructura definida en la Resolución 213 de 2022, la misma debe incluir número de versión y fecha de cierre de datos del PGR.

2. Someter protocolo de estudio propuesto como estrategia de farmacovigilancia activa para Colombia

3. Allegar en idioma español el material propuesto como Medida de Minimización de Riesgo adicional

4. Por último se solicita allegar último PSUR -PBRER disponible.

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

3.2.4. BEXSERO SUSPENSIÓN INYECTABLE- VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B (RECOMBINANTE, ADSORBIDA)

Expediente : 20211243
Radicado : 20211187424 / 20231109244
Fecha : 26/04/2023
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Una dosis (0.5 mL) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de Neisseria meningitidis del grupo B: 50 µg

Proteína recombinante NaDa de Neisseria meningitidis del grupo B: 50 µg

Proteína recombinante de fusión fHbp de Neisseria meningitidis del grupo B: 50 µg

Página 338 de 739

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

Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en sujetos que padecen una enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debería resultar en el aplazamiento de la vacunación.

La vacuna no debe inyectarse por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles en caso de un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la aguja de inyección. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna.

Página 339 de 739

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

No se espera que Bexsero proporcione protección contra todas las cepas circulantes meningococo del grupo B.

Como ocurre con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse un aumento de la temperatura después de la vacunación de bebés y niños (menores de 2 años). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento y poco después de la vacunación puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles posteriores a la vacunación. La medicación antipirética debe iniciarse de acuerdo con las pautas locales en bebés y niños (menores de 2 años).

Los individuos con una respuesta inmune disminuida, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, desordenes genéticos u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa.

Los datos de inmunogenicidad están disponibles en personas con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica (consulte “Inmunogenicidad”).

Las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por Neisseria meningitidis grupo B incluso después de la vacunación con Bexsero.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bexsero en personas mayores de 50 años. Hay datos limitados en pacientes con enfermedades crónicas.

Se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administra la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación) y en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe suspenderse ni retrasarse.

Individuos sensibles al látex:

Aunque no se detecta látex de caucho natural en la tapa de la punta de la jeringa, no se ha establecido el uso seguro de Bexsero en personas sensibles al látex.

La kanamicina se usa en los primeros procesos de fabricación y se elimina durante las últimas etapas de fabricación. Si está presente, los niveles de kanamicina en la vacuna

final son menos de 0.01 microgramos por dosis. No se ha establecido el uso seguro de Bexsero en personas sensibles a la kanamicina.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de Bexsero se evaluó en 13 estudios, incluidos 9 ensayos clínicos controlados aleatorios con 7802 sujetos (a partir de los 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero y en un estudio posterior en 974 adultos jóvenes. Entre los sujetos que recibieron Bexsero, 5849 eran lactantes y niños (menores de 2 años), 250 eran niños (de 2 a 10 años) y 2677 eran adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron la serie primaria infantil de Bexsero, 3285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Además, se han evaluado los datos de 988 infantes y niños (menores de 2 años) y 801 niños (de 2 a 10 años) expuestos a Bexsero en estudios posteriores.

En lactantes y niños (menores de 2 años), las reacciones adversas sistémicas y en el lugar más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron dolor a la palpación y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad.

En estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, entre el 69% y el 79% de los sujetos notificaron fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) cuando se administró Bexsero de forma concomitante con vacunas de rutina (que contienen los siguientes antígenos: neumocócica 7)-valente conjugado, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y Haemophilus influenzae tipo b) en comparación con 44% a 59% de los sujetos que recibieron las vacunas de rutina solas. También se informaron tasas más altas de uso de antipiréticos para los bebés vacunados con Bexsero y vacunas de rutina.

Cuando se administró Bexsero solo, la frecuencia de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles de rutina que se administraron durante los ensayos clínicos. Cuando se presentaba fiebre, generalmente seguía un patrón predecible, y la mayoría se resolvía al día siguiente de la vacunación.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentes observadas fueron dolor en el lugar de la inyección, malestar y dolor de cabeza.

Página 341 de 739

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

No se observó ningún aumento en la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

Las reacciones adversas (después de la inmunización primaria o la dosis de recuerdo) que se consideran al menos relacionadas con la vacunación se han categorizado por frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes $\geq 1 / 10$

Frecuentes $\geq 1 / 100$ a $< 1/10$

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

Raras $\geq 1 / 10.000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lactantes y niños (hasta 10 años)

Trastornos del metabolismo y la nutrición.

Muy frecuentes: trastornos alimentarios.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, llanto inusual, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: convulsiones (incluidas convulsiones febriles).

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: palidez (raro después de la dosis de recuerdo).

Raras: síndrome de Kawasaki

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea (niños de 12 a 23 meses) (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo).

Frecuentes: erupción cutánea (lactantes y niños de 2 a 10 años)

Poco frecuentes: eccema.

Raras: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: fiebre (≥ 38 ° C), dolor a la palpación en el lugar de la inyección (incluido dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad de la inyección), y eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad

Poco frecuentes: fiebre (≥ 40 ° C)

Adolescentes (a partir de 11 años) y adultos

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastro-intestinales

muy frecuentes: náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia, artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección (incluido dolor intenso en el lugar de la inyección definido como incapacidad para realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar.

Información post-comercialización

Además de los informes en los ensayos clínicos, a continuación, se enumeran los informes voluntarios mundiales de reacciones adversas recibidas para Bexsero desde su introducción en el mercado. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas).

Trastornos del sistema nervioso

Episodio hipotónico-hiporrespuesta, síncope o respuestas vasovagales a la inyección

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción (adolescentes a partir de 11 años y adultos)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Fiebre (adolescentes a partir de 11 años y adultos), reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en o alrededor del lugar de la inyección y nódulos en el lugar que pueden persistir durante más de un mes).

Interacciones:

Usar con otras vacunas

Bexsero puede administrarse concomitantemente con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela, y conjugado de los grupos meningocócicos A, C, W, Y, CRM conjugada (Menveo).

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias de las vacunas de rutina coadministradas no se vieron afectadas por la administración concomitante de Bexsero. Se observaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al conjugado neumocócico de serotipo 6B, pero estos datos no sugieren una interferencia clínicamente significativa.

Los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados por la administración concomitante de Bexsero, con la excepción de la aparición más frecuente de fiebre, sensibilidad en el lugar de la inyección, cambios en los hábitos alimentarios e irritabilidad.

El uso profiláctico de acetaminofén reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar la inmunogenicidad de Bexsero ni de las vacunas de rutina. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol sobre la respuesta inmunitaria. No se ha estudiado la administración concomitante de Bexsero con vacunas distintas de las mencionadas anteriormente.

No se ha estudiado la administración de vacunas que contienen tos ferina de células completas concomitantemente con Bexsero y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se administra concomitantemente con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en lugares de inyección separados (ver “Método de administración”).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad de la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses. ^a	Tres dosis, cada una de 0,5 ml. Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 1 mes. No menor a 2 meses.	Si, una dosis en el Segundo año de vida con un intervalo de al menos 6 meses entre la serie primaria y el refuerzo
Lactantes 6 meses a 11 meses.	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo. ^b
Niños 12 meses a 23 meses.	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	Si, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primo vacunación y la dosis de refuerzo. ^b
Niños, 2 años a 10 años. Adolescentes (de 11 años de edad y adultos*).	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 1 mes.	Basados en las recomendaciones oficiales, se debe considerar un booster en individuos con riesgo continuo de exposición a la enfermedad meningocócica. ^b

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. 2023002071 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.2.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión GDS13 del 01 junio de 2021, allegado mediante radicado No. 20231109244
- IPP versión GDS13 del 01 junio de 2021, allegados mediante radicado 20231109244

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no aplica priorización porque la Sala no lo encuentra en el listado de abastecimiento y desabastecimiento de medicamentos en seguimiento (2023-11-01) y existen 2 titulares con registro sanitario, incluyendo el producto conceptuado en el numeral 3.6.8 de la presente Acta.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1 Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 AVELOX® IV Solución para Infusión 400 mg/250 mL

Expediente : 19924029
Radicado : 20221279761
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Bayer S.A

Composición:

Solución para infusión: 1 frasco o bolsa contiene 250 mL de solución para infusión que contiene 436,8 mg de hidrocloreto de moxifloxacino, equivalente a 400 mg de moxifloxacino.

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyección c.s.

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con infecciones del tracto respiratorio superior e inferior como: sinusitis agudas, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad. infecciones cutáneas y tejidos blandos; infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones poli microbianas como las de los abscesos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP Versión SmPC octubre 2020 allegado mediante radicado 20221279761

Nuevas Indicaciones:

Avelox está indicado para el tratamiento de:

- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
- Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI, por su sigla en inglés)

Moxifloxacino solo debe utilizarse cuando se considere inapropiado el uso de agentes antibacterianos que se recomiendan habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.

Debe tenerse en cuenta la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nueva Dosificación/Grupo Etario:

Método de administración

Para uso intravenoso; infusión constante durante 60 minutos (consulte también la sección 4.4).

Si está médicamente indicado, la solución para infusión puede administrarse a través de un tubo en T, junto con soluciones para perfusión compatibles (ver sección 6.6).

***Sección 6.6**

Este producto es de un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

Se ha comprobado que las siguientes coinfusiones son compatibles con moxifloxacino 400 mg solución para perfusión:

Agua para inyecciones, Cloruro de sodio 0.9%, Cloruro de sodio 1 molar, Glucosa 5%/10%/40%, Xilitol 20%, Solución de Ringer, Solución de lactato de sodio compuesto

Página 349 de 739

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

(Solución de Hartmann, Solución de Ringer- Lactato).

La solución de moxifloxacino para perfusión no debe co- infundirse con otros medicamentos.

No utilice este medicamento si observa partículas visibles o si la solución está turbia.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al moxifloxacino, a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (consulte la sección 4.6).
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades/trastornos de los tendones relacionados con el tratamiento con quinolonas.

Tanto en investigaciones preclínicas como en humanos, se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca tras la exposición al moxifloxacino, en forma de prolongación del intervalo QT. Por razones de seguridad del fármaco, el moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del QT congénita o adquirida documentada
- Alteraciones electrolíticas, especialmente en caso de hipopotasemia no corregida
- Bradicardia clínicamente relevante
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
- Antecedentes de arritmias sintomáticas

El moxifloxacino no debe utilizarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver también sección 4.5).

Debido a los limitados datos clínicos, el moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con deterioro de la función hepática (Escala Child Pugh) y en pacientes con aumento de transaminasas > 5 veces el ULN.

Nuevas precauciones o advertencias:

Página 350 de 739

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

Debe evitarse el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves en el pasado al utilizar medicamentos que contienen quinolona o fluoroquinolona (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino debe iniciarse sólo en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo (ver también sección 4.3).

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de baja gravedad, debe sopesarse con la información contenida en la sección de advertencias y precauciones.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionadas con la prolongación del QTc.

Se ha demostrado que el moxifloxacino prolonga el intervalo QTc en el electrocardiograma en algunos pacientes. La magnitud de la prolongación del QT puede aumentar con el incremento de las concentraciones de plasma debido a la infusión intravenosa rápida. Por lo tanto, la duración de la infusión no debe ser inferior a los 60 minutos recomendados y no debe superarse la dosis intravenosa de 400 mg una vez al día. Para más detalles, ver más abajo y consultar las secciones 4.3 y 4.5.

El tratamiento con moxifloxacino debe interrumpirse si aparecen signos o síntomas que puedan asociarse a arritmia cardíaca durante el tratamiento, con o sin hallazgos en el electrocardiograma.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con cualquier condición que predisponga a las arritmias cardíacas (por ejemplo, isquemia miocárdica aguda) porque pueden tener un mayor riesgo de desarrollar arritmias ventriculares (incl. torsade de pointes) y paro cardíaco. Ver también las secciones 4.3 y 4.5.

El moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio. Ver también las secciones 4.3 y 4.5.

El moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos asociados con bradicardia clínicamente significativa. Ver también la sección 4.3.

Las mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de los medicamentos que prolongan el QTc, como moxifloxacino, por lo que se debe tener especial precaución.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad y alérgicas a las fluoroquinolonas, incluido el moxifloxacino, tras su primera administración. Las reacciones anafilácticas pueden progresar hasta convertirse en un shock potencialmente mortal, incluso después de la primera administración. En el caso que se presenten manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (por ejemplo, tratamiento del shock).

Trastornos hepáticos graves

Se han notificado casos de hepatitis fulminante que pueden conducir a insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales) con moxifloxacino (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática fulminante, como astenia de rápido desarrollo asociada a ictericia, orina oscura, tendencia a la hemorragia o encefalopatía hepática.

Deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática en los casos en que aparezcan indicios de disfunción hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves al medicamento

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET; también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SJS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser mortales o poner en peligro la vida del paciente, en relación con moxifloxacino (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y ser vigilados cuidadosamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente la administración de moxifloxacino y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, el tratamiento con moxifloxacino no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Página 352 de 739

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

Pacientes con predisposición a las convulsiones

Es sabido que las quinolonas provocan convulsiones. Su uso debe ser con precaución en pacientes con trastornos del SNC o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a las convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. En caso de que se produzcan convulsiones, debe interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino e instituirse las medidas adecuadas.

Reacciones adversas graves prolongadas, incapacitantes y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy poco frecuentes de reacciones adversas graves prolongadas (que se prolongan durante meses o años), incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan a diferentes, y a veces múltiples, sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que reciben quinolonas y fluoroquinolonas, independientemente de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. El moxifloxacino debe interrumpirse inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave y se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su prescriptor para que les aconseje.

Neuropatía periférica

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que resultan en parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad en pacientes que reciben quinolonas o fluoroquinolonas. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con moxifloxacino para que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad, con el fin de prevenir el desarrollo de una enfermedad potencialmente irreversible (consulte la sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han evolucionado hacia pensamientos suicidas y comportamientos autolesivos como intentos de suicidio (ver sección 4.8). En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino y

Página 353 de 739

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

tomar las medidas adecuadas. Se recomienda tener precaución si se va a utilizar moxifloxacino en pacientes psicóticos o con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada a los antibióticos, incluida la colitis

La diarrea asociada a los antibióticos (DAA) y la colitis asociada a los antibióticos (CAA), incluidas la colitis pseudomembranosa y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, se han notificado en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluido el moxifloxacino, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que desarrollan una diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o se confirma la presencia de DAA o CAA, se debe interrumpir el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluido el moxifloxacino, e iniciar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben adoptarse medidas adecuadas de control de la infección para reducir el riesgo de transmisión. Los fármacos que inhiben la peristalsis están contraindicados en pacientes que desarrollan diarrea grave.

Pacientes con miastenia grave

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave porque los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y rotura de tendones

La tendinitis y la rotura de tendones (especialmente, pero sin limitarse al tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir dentro de las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado incluso varios

meses después de interrumpir el tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.8). El riesgo de tendinitis y rotura de tendones aumenta en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos y en los tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación) debe interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino y considerar un tratamiento alternativo. Las extremidades afectadas deben recibir un tratamiento adecuado (por ejemplo,

Página 354 de 739

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

inmovilización). No deben utilizarse corticosteroides si aparecen signos de tendinopatía.

Aneurisma aórtico y disección aórtica y regurgitación/incompetencia de la válvula cardíaca

Los estudios epidemiológicos informan de un mayor riesgo de aneurisma y disección de la aorta, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de las válvulas aórtica y mitral, tras el uso de fluoroquinolonas. Se han reportado casos de aneurisma aórtico y disección aórtica, a veces complicados con roturas (incluyendo casos mortales), así como regurgitación/incompetencia de una de las válvulas del corazón, en pacientes que han recibido fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por lo tanto, las fluoroquinolonas sólo deben utilizarse tras una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio y tras considerar otras opciones de tratamiento en pacientes con antecedentes familiares positivos de aneurisma o defectos congénitos de las válvulas del corazón o en pacientes con aneurisma y/o disección aórtica diagnosticados o con un defecto de las válvulas del corazón diagnosticado o en presencia de otros factores de riesgo o condiciones predisponentes

- tanto para el aneurisma aórtico como para la disección reumatoide) o adicionalmente
- para el aneurisma aórtico y la disección aórtica
- por regurgitación/incompetencia de la válvula cardíaca

El riesgo de aneurisma aórtico y de disección aórtica, así como su rotura, también puede aumentar en los pacientes que son tratados simultáneamente con corticosteroides sistémicos.

Si se producen repentinamente dolores de estómago, de pecho o de espalda, se debe indicar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en el servicio de emergencias.

Los pacientes deben buscar asistencia médica sin demora en caso de disnea, palpitaciones cardíacas de nueva aparición o el desarrollo de edema en el abdomen o las extremidades inferiores.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes de edad avanzada con trastornos renales deben utilizar moxifloxacino con precaución si no pueden mantener una ingesta adecuada de líquidos, ya que la deshidratación puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal.

Trastornos de la visión

Si se produce una alteración de la visión o se experimenta algún efecto en los ojos, debe consultarse inmediatamente a un oftalmólogo (ver secciones 4.7 y 4.8).

Disglucemia

Al igual que con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia con moxifloxacino (ver sección 4.8). En pacientes tratados con moxifloxacino, la disglucemia se produjo predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se han reportado casos de coma inducido por hipoglucemia. En pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa en sangre.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad

Se ha demostrado que las quinolonas provocan reacciones de fotosensibilidad en los pacientes. Sin embargo, los estudios han demostrado que el moxifloxacino tiene un menor riesgo de inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a la irradiación ultravioleta o a la luz solar extensa y/o fuerte durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con antecedentes familiares o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas cuando son tratados con quinolonas. Por tanto, el moxifloxacino debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inflamación del tejido peri-arterial

La solución de moxifloxacino para perfusión es únicamente para administración intravenosa. Debe evitarse la administración intraarterial, ya que los estudios preclínicos han demostrado una inflamación del tejido periarterial tras la infusión por esta vía.

Pacientes con cSSSI especial

No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino en el tratamiento de infecciones graves por quemaduras, fascitis e infecciones del pie diabético con osteomielitis.

Interferencia con pruebas biológicas

El tratamiento con moxifloxacino puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium* spp. mediante la supresión del crecimiento de las micobacterias, causando resultados falsos negativos en muestras tomadas de pacientes que están recibiendo moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM

No se recomienda el uso de moxifloxacino para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, debe iniciarse el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Debido a los efectos adversos sobre el cartílago en animales jóvenes (ver sección 5.3) está contraindicado el uso de moxifloxacino en niños y adolescentes < 18 años (ver sección 4.3).

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene 787 mg (aprox. 34 mmol) de sodio por frasco que contiene 250 ml de solución para perfusión, equivalente al 39,35 % de la ingesta máxima diaria de sodio de 2 g con alimentos recomendada por la OMS para adultos.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables

Las siguientes reacciones adversas se han observado en ensayos clínicos tras la administración diaria intravenosa u oral (solo intravenosa, administración secuencial

[IV/oral] y oral) de moxifloxacino 400 mg y se derivan de informes posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia.

Aparte de las náuseas y la diarrea, todas las reacciones adversas se observaron con frecuencias inferiores al 3%.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan efectos indeseables en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como:

- Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
- Poco frecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
- Muy poco frecuente ($< 1/10,000$)
- No se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla de Efectos indeseables

Clasificación de Órganos del Sistema (MedDRA)	Común	Poco común	Poco frecuente	Muy poco frecuente	No conocido
Infecciones e infestaciones	Superinfecciones debidas a bacterias u hongos resistentes, por ejemplo, candidiasis oral y vaginal				

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia en la sangre Prolongación de tiempo de protrombina/INR aumentado		Nivel de protrombina aumentado/INR disminuido Agranulocitosis Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica (ver sección 4.4)	Anafilaxia, incluyendo, muy poco frecuente, un shock potencialmente mortal (ver sección 4.4) Edema alérgico/angioedema (incl. edema laríngeo, potencialmente mortal, ver sección 4.4)		
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHA)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	

Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad/agitación psicomotriz	Labilidad emocional Depresión (en casos muy poco frecuentes que pueden terminar en un comportamiento autolesivo, como ideas o pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, véase la sección 4.4) Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas (que pueden culminar en un comportamiento autolesivo, como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio, consulte la sección 4.4)	
Trastornos del sistema nervioso*	Dolor de cabeza Mareos	Parestesia y disestesia Trastornos del gusto (incluida la ageusia en casos muy poco frecuentes) Confusión y desorientación Trastornos del sueño (predominantemente insomnio) Temblores Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Trastornos del olfato (incluida la anosmia) Sueños anormales Alteraciones de la coordinación (incluyendo alteraciones de la marcha, especialmente debido a mareos o vértigo) Convulsiones, incluidas epilepsias (consulte la sección 4.4) Trastornos de la atención Trastornos del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	Hiperestesia	

Trastornos oculares*		Alteraciones visuales, incluyendo diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver sección 4.4)	Fotofobia	Pérdida transitoria de visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones 4.4 y 4.7) Uveítis y transiluminación aguda bilateral del iris (ver sección 4.4)	
Trastornos del oído y laberintitis*			Tinnitus Deterioro de la audición, incluida la sordera (generalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia (ver secciones 4.3 y 4.4)	Prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4) Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de conciencia aguda y de corta duración)	Arritmias no especificadas Torsade de Pointes (ver sección 4.4) Paro cardíaco (ver sección 4.4)	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluidas las afecciones asmáticas)			

Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos Estreñimiento Dispepsia Fiatulencia Gastritis Aumento de la amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a los antibióticos (incluida la colitis pseudo-membranosa, en casos muy poco frecuentes asociada a complicaciones potencialmente mortales, consulte la sección 4.4)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Deterioro hepático (incluido el aumento de la LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de la gamma-glutamil-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (predominantemente colestásica)	Hepatitis fulminante que puede conducir a una insuficiencia hepática potencialmente mortal (incluidos casos mortales, consulte la sección 4.4)	
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutánea Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas bullosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortales, ver sección 4.4)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*		Artralgia Mialgia	Tendinitis (ver sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura del tendón (consulte la sección 4.4). Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de la miastenia grave (ver sección 4.4)	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Alteración renal (incl. aumento de BUN y creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración*	Reacciones en el lugar de la inyección y de la infusión	Sensación de malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolor (incluido el dolor de espalda, pecho, pelvis y extremidades) Sudoración Flebitis (trombo) en el lugar de la infusión	Edema		

*Casos muy poco frecuentes de reacciones adversas graves prolongadas (hasta meses o años), incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan a varias clases de órganos del sistema y a los sentidos, a veces múltiples (incluyendo reacciones como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesias, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño, así como alteraciones del oído, la vista, el gusto y el olfato) se han reportado en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con

Página 363 de 739

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

independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4. 4).

**Se han reportado casos de aneurisma de la aorta y disección de la aorta, a veces complicados con roturas (incluyendo casos mortales), así como regurgitación/incompetencia de una de las válvulas del corazón, en pacientes que han recibido fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

Los siguientes efectos indeseables tienen una categoría de frecuencia mayor en el subgrupo de pacientes tratados por vía intravenosa con o sin tratamiento oral posterior:

Común: Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa

Poco común: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (incl. Colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4), convulsiones incl. epilepsia (ver sección 4.4), alucinaciones, deterioro renal (incl. aumento de BUN y creatinina), insuficiencia renal (ver sección 4.4)

Se han notificado casos muy poco frecuentes de los siguientes efectos secundarios tras el tratamiento con otras fluoroquinolonas, que posiblemente también se produzcan durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

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

Interacciones con medicamentos

No puede excluirse un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc. Esto podría dar lugar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de moxifloxacino con cualquiera de los siguientes

Página 364 de 739

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

medicamentos (ver también sección 4.3).

- antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- agentes antidepresivos tricíclicos
- ciertos agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos en particular halofantrina)
- ciertos antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- otros (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanil).

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio (por ejemplo, diuréticos de asa y de tipo tiazídico, laxantes y enemas [dosis altas], corticosteroides, anfotericina B) o medicamentos que se asocien con bradicardia clínicamente significativa.

Tras dosis repetidas en voluntarios sanos, el moxifloxacino aumentó la C_{max} de la digoxina en aproximadamente un 30% sin afectar a los niveles de AUC o los niveles mínimos. No se requiere ninguna precaución para utilizar con digoxina.

En estudios realizados en voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente el 21% en las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. La combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría provocar teóricamente una hiperglucemia leve y transitoria. Sin embargo, los cambios farmacocinéticos observados para la glibenclamida no dieron lugar a cambios de los parámetros farmacodinámicos (glucemia, insulina). Por lo tanto, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR

Se ha reportado un gran número de casos que muestran un aumento de la actividad anticoagulante oral en pacientes que reciben agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas. Las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente parecen ser factores de riesgo. En estas circunstancias, es difícil evaluar si la infección o el

tratamiento han causado la alteración del Índice Internacional Normalizado, (INR, por su sigla en inglés).

Una medida de precaución sería controlar con más frecuencia el INR. Si es necesario, la dosis de anticoagulantes orales debe ajustarse según corresponda.

Los estudios clínicos no han mostrado interacciones tras la administración concomitante de moxifloxacino con: ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.

Los estudios in vitro con las enzimas humanas del citocromo P450 apoyaron estos resultados. Teniendo en cuenta estos resultados, es poco probable una interacción metabólica a través de las enzimas del citocromo P450.

Interacción con alimentos

Moxifloxacino no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos, incluidos los productos lácteos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir (IPP) Versión SmPC octubre 2020 allegada mediante radicado 20221279761, para el producto AVELOX® IV Solución para Infusión 400 mg/250 mL, principio activo Moxifloxacino, para las nuevas indicaciones: *“Avelox está indicado para el tratamiento de: Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI, por su sigla en inglés). Moxifloxacino solo debe utilizarse cuando se considere inapropiado el uso de agentes antibacterianos que se recomiendan habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones. Debe tenerse en cuenta la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos”*.

La Sala recomienda aprobar:

Página 366 de 739

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **IPP Versión SmPC octubre 2020 allegado mediante radicado 20221279761**

Nuevas Indicaciones:

Avelox está indicado para el tratamiento de:

- **Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**
- **Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI, por su sigla en inglés)**

Moxifloxacino solo debe utilizarse cuando se considere inapropiado el uso de agentes antibacterianos que se recomiendan habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.

Debe tenerse en cuenta la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nueva Dosificación/Grupo Etario:

Método de administración

Para uso intravenoso; infusión constante durante 60 minutos (consulte también la sección 4.4).

Si está médicamente indicado, la solución para infusión puede administrarse a través de un tubo en T, junto con soluciones para perfusión compatibles (ver sección 6.6).

Página 367 de 739

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

***Sección 6.6**

Este producto es de un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

Se ha comprobado que las siguientes coinfusiones son compatibles con moxifloxacino 400 mg solución para perfusión:

Agua para inyecciones, Cloruro de sodio 0.9%, Cloruro de sodio 1 molar, Glucosa 5%/10%/40%, Xilitol 20%, Solución de Ringer, Solución de lactato de sodio compuesto (Solución de Hartmann, Solución de Ringer- Lactato).

La solución de moxifloxacino para perfusión no debe co- infundirse con otros medicamentos.

No utilice este medicamento si observa partículas visibles o si la solución está turbia.

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al moxifloxacino, a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.**
- **Embarazo y lactancia (consulte la sección 4.6).**
- **Pacientes menores de 18 años.**
- **Pacientes con antecedentes de enfermedades/trastornos de los tendones relacionados con el tratamiento con quinolonas.**

Tanto en investigaciones preclínicas como en humanos, se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca tras la exposición al moxifloxacino, en forma de prolongación del intervalo QT. Por razones de seguridad del fármaco, el moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- **Prolongación del QT congénita o adquirida documentada**
- **Alteraciones electrolíticas, especialmente en caso de hipopotasemia no corregida**
- **Bradicardia clínicamente relevante**

Página 368 de 739

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

- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
- Antecedentes de arritmias sintomáticas

El moxifloxacino no debe utilizarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver también sección 4.5).

Debido a los limitados datos clínicos, el moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con deterioro de la función hepática (Escala Child Pugh) y en pacientes con aumento de transaminasas > 5 veces el ULN.

Nuevas precauciones o advertencias:

Debe evitarse el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves en el pasado al utilizar medicamentos que contienen quinolona o fluoroquinolona (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino debe iniciarse sólo en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo (ver también sección 4.3).

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de baja gravedad, debe sopesarse con la información contenida en la sección de advertencias y precauciones.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionadas con la prolongación del QTc.

Se ha demostrado que el moxifloxacino prolonga el intervalo QTc en el electrocardiograma en algunos pacientes. La magnitud de la prolongación del QT puede aumentar con el incremento de las concentraciones de plasma debido a la infusión intravenosa rápida. Por lo tanto, la duración de la infusión no debe ser inferior a los 60 minutos recomendados y no debe superarse la dosis intravenosa de 400 mg una vez al día. Para más detalles, ver más abajo y consultar las secciones 4.3 y 4.5.

El tratamiento con moxifloxacino debe interrumpirse si aparecen signos o síntomas que puedan asociarse a arritmia cardíaca durante el tratamiento, con o sin

hallazgos en el electrocardiograma.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con cualquier condición que predisponga a las arritmias cardíacas (por ejemplo, isquemia miocárdica aguda) porque pueden tener un mayor riesgo de desarrollar arritmias ventriculares (incl. torsade de pointes) y paro cardíaco. Ver también las secciones 4.3 y 4.5.

El moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio. Ver también las secciones 4.3 y 4.5.

El moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos asociados con bradicardia clínicamente significativa. Ver también la sección 4.3.

Las mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de los medicamentos que prolongan el QTc, como moxifloxacino, por lo que se debe tener especial precaución.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad y alérgicas a las fluoroquinolonas, incluido el moxifloxacino, tras su primera administración. Las reacciones anafilácticas pueden progresar hasta convertirse en un shock potencialmente mortal, incluso después de la primera administración. En el caso que se presenten manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (por ejemplo, tratamiento del shock).

Trastornos hepáticos graves

Se han notificado casos de hepatitis fulminante que pueden conducir a insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales) con moxifloxacino (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática fulminante, como astenia de rápido desarrollo asociada a ictericia, orina

Página 370 de 739

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

oscura, tendencia a la hemorragia o encefalopatía hepática.

Deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática en los casos en que aparezcan indicios de disfunción hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves al medicamento

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET; también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SJS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser mortales o poner en peligro la vida del paciente, en relación con moxifloxacino (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y ser vigilados cuidadosamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente la administración de moxifloxacino y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, el tratamiento con moxifloxacino no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Pacientes con predisposición a las convulsiones

Es sabido que las quinolonas provocan convulsiones. Su uso debe ser con precaución en pacientes con trastornos del SNC o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a las convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. En caso de que se produzcan convulsiones, debe interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino e instituirse las medidas adecuadas.

Reacciones adversas graves prolongadas, incapacitantes y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy poco frecuentes de reacciones adversas graves prolongadas (que se prolongan durante meses o años), incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan a diferentes, y a veces múltiples, sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que reciben quinolonas y fluoroquinolonas, independientemente de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. El moxifloxacino debe interrumpirse inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa

Página 371 de 739

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

grave y se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su prescriptor para que les aconseje.

de cualquier reacción adversa grave y se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su prescriptor para que les aconseje.

Neuropatía periférica

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que resultan en parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad en pacientes que reciben quinolonas o fluoroquinolonas. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con moxifloxacino para que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad, con el fin de prevenir el desarrollo de una enfermedad potencialmente irreversible (consulte la sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han evolucionado hacia pensamientos suicidas y comportamientos autolesivos como intentos de suicidio (ver sección 4.8). En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino y tomar las medidas adecuadas. Se recomienda tener precaución si se va a utilizar moxifloxacino en pacientes psicóticos o con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada a los antibióticos, incluida la colitis

La diarrea asociada a los antibióticos (DAA) y la colitis asociada a los antibióticos (CAA), incluidas la colitis pseudomembranosa y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, se han notificado en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluido el moxifloxacino, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que desarrollan una diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o se confirma la presencia de DAA o CAA, se debe interrumpir el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluido el

moxifloxacino, e iniciar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben adoptarse medidas adecuadas de control de la infección para reducir el riesgo de transmisión. Los fármacos que inhiben la peristalsis están contraindicados en pacientes que desarrollan diarrea grave.

Pacientes con miastenia grave

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave porque los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y rotura de tendones

La tendinitis y la rotura de tendones (especialmente, pero sin limitarse al tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir dentro de las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado incluso varios

meses después de interrumpir el tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.8). El riesgo de tendinitis y rotura de tendones aumenta en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos y en los tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación) debe interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino y considerar un tratamiento alternativo. Las extremidades afectadas deben recibir un tratamiento adecuado (por ejemplo, inmovilización). No deben utilizarse corticosteroides si aparecen signos de tendinopatía.

Aneurisma aórtico y disección aórtica y regurgitación/incompetencia de la válvula cardíaca

Los estudios epidemiológicos informan de un mayor riesgo de aneurisma y disección de la aorta, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de las válvulas aórtica y mitral, tras el uso de fluoroquinolonas. Se han reportado casos de aneurisma aórtico y disección aórtica, a veces complicados con roturas (incluyendo casos mortales), así como regurgitación/incompetencia de

una de las válvulas del corazón, en pacientes que han recibido fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por lo tanto, las fluoroquinolonas sólo deben utilizarse tras una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio y tras considerar otras opciones de tratamiento en pacientes con antecedentes familiares positivos de aneurisma o defectos congénitos de las válvulas del corazón o en pacientes con aneurisma y/o disección aórtica diagnosticados o con un defecto de las válvulas del corazón diagnosticado o en presencia de otros factores de riesgo o condiciones predisponentes

- tanto para el aneurisma aórtico como para la disección reumatoide) o adicionalmente
- para el aneurisma aórtico y la disección aórtica
- por regurgitación/incompetencia de la válvula cardíaca

El riesgo de aneurisma aórtico y de disección aórtica, así como su rotura, también puede aumentar en los pacientes que son tratados simultáneamente con corticosteroides sistémicos.

Si se producen repentinamente dolores de estómago, de pecho o de espalda, se debe indicar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en el servicio de emergencias.

Los pacientes deben buscar asistencia médica sin demora en caso de disnea, palpitaciones cardíacas de nueva aparición o el desarrollo de edema en el abdomen o las extremidades inferiores.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes de edad avanzada con trastornos renales deben utilizar moxifloxacino con precaución si no pueden mantener una ingesta adecuada de líquidos, ya que la deshidratación puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal.

Trastornos de la visión

Si se produce una alteración de la visión o se experimenta algún efecto en los ojos, debe consultarse inmediatamente a un oftalmólogo (ver secciones 4.7 y 4.8).

Página 374 de 739

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

Disglucemia

Al igual que con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia con moxifloxacino (ver sección 4.8). En pacientes tratados con moxifloxacino, la disglucemia se produjo predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se han reportado casos de coma inducido por hipoglucemia. En pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa en sangre.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad

Se ha demostrado que las quinolonas provocan reacciones de fotosensibilidad en los pacientes. Sin embargo, los estudios han demostrado que el moxifloxacino tiene un menor riesgo de inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a la irradiación ultravioleta o a la luz solar extensa y/o fuerte durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con antecedentes familiares o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas cuando son tratados con quinolonas. Por tanto, el moxifloxacino debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inflamación del tejido peri-arterial

La solución de moxifloxacino para perfusión es únicamente para administración intravenosa. Debe evitarse la administración intraarterial, ya que los estudios preclínicos han demostrado una inflamación del tejido periarterial tras la infusión por esta vía.

Pacientes con cSSSI especial

No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino en el tratamiento de infecciones graves por quemaduras, fascitis e infecciones del pie diabético con

osteomielitis.

Interferencia con pruebas biológicas

El tratamiento con moxifloxacino puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium* spp. mediante la supresión del crecimiento de las micobacterias, causando resultados falsos negativos en muestras tomadas de pacientes que están recibiendo moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM

No se recomienda el uso de moxifloxacino para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, debe iniciarse el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Debido a los efectos adversos sobre el cartílago en animales jóvenes (ver sección 5.3) está contraindicado el uso de moxifloxacino en niños y adolescentes < 18 años (ver sección 4.3).

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene 787 mg (aprox. 34 mmol) de sodio por frasco que contiene 250 ml de solución para perfusión, equivalente al 39,35 % de la ingesta máxima diaria de sodio de 2 g con alimentos recomendada por la OMS para adultos.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables

Las siguientes reacciones adversas se han observado en ensayos clínicos tras la administración diaria intravenosa u oral (solo intravenosa, administración secuencial [IV/oral] y oral) de moxifloxacino 400 mg y se derivan de informes posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia.

Aparte de las náuseas y la diarrea, todas las reacciones adversas se observaron con frecuencias inferiores al 3%.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan efectos indeseables en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como:

- Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
- Poco frecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
- Muy poco frecuente ($< 1/10,000$)
- No se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla de Efectos indeseables

Clasificación de Órganos del Sistema (MedDRA)	Común	Poco común	Poco frecuente	Muy poco frecuente	No conocido
Infecciones e infestaciones	Superinfecciones debidas a bacterias u hongos resistentes, por ejemplo, candidiasis oral y vaginal				

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia en la sangre Prolongación de tiempo de protrombina/INR aumentado		Nivel de protrombina aumentado/INR disminuido Agranulocitosis Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica (ver sección 4.4)	Anafilaxia, incluyendo, muy poco frecuente, un shock potencialmente mortal (ver sección 4.4) Edema alérgico/angioedema (incl. edema laríngeo, potencialmente mortal, ver sección 4.4)		
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHA)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	

Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad/agitación psicomotriz	Labilidad emocional Depresión (en casos muy poco frecuentes que pueden terminar en un comportamiento autolesivo, como ideas o pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, véase la sección 4.4) Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas (que pueden culminar en un comportamiento autolesivo, como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio, consulte la sección 4.4)	
Trastornos del sistema nervioso*	Dolor de cabeza Mareos	Parestesia y disestesia Trastornos del gusto (incluida la ageusia en casos muy poco frecuentes) Confusión y desorientación Trastornos del sueño (predominantemente insomnio) Temblores Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Trastornos del olfato (incluida la anosmia) Sueños anormales Alteraciones de la coordinación (incluyendo alteraciones de la marcha, especialmente debido a mareos o vértigo) Convulsiones, incluidas epilepsias (consulte la sección 4.4) Trastornos de la atención Trastornos del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	Hiperestesia	

Trastornos oculares*		Alteraciones visuales, incluyendo diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver sección 4.4)	Fotofobia	Pérdida transitoria de visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones 4.4 y 4.7) Uveítis y transiluminación aguda bilateral del iris (ver sección 4.4)	
Trastornos del oído y laberintitis*			Tinnitus Deterioro de la audición, incluida la sordera (generalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia (ver secciones 4.3 y 4.4)	Prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4) Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de conciencia aguda y de corta duración)	Arritmias no especificadas Torsade de Pointes (ver sección 4.4) Paro cardíaco (ver sección 4.4)	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluidas las afecciones asmáticas)			

Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos Estreñimiento Dispepsia Fiatulencia Gastritis Aumento de la amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a los antibióticos (incluida la colitis pseudo-membranosa, en casos muy poco frecuentes asociada a complicaciones potencialmente mortales, consulte la sección 4.4)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Deterioro hepático (incluido el aumento de la LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (predominantemente colestásica)	Hepatitis fulminante que puede conducir a una insuficiencia hepática potencialmente mortal (incluidos casos mortales, consulte la sección 4.4)	
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutánea Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas bullosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortales, ver sección 4.4)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*		Artralgia Mialgia	Tendinitis (ver sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura del tendón (consulte la sección 4.4). Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de la miastenia grave (ver sección 4.4)	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Alteración renal (incl. aumento de BUN y creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración*	Reacciones en el lugar de la inyección y de la infusión	Sensación de malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolor (incluido el dolor de espalda, pecho, pelvis y extremidades) Sudoración Flebitis (trombo) en el lugar de la infusión	Edema		

***Casos muy poco frecuentes de reacciones adversas graves prolongadas (hasta meses o años), incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan a varias clases de órganos del sistema y a los sentidos, a veces múltiples (incluyendo reacciones como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesias, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño, así como alteraciones del oído, la vista, el gusto y el olfato) se han reportado en relación con**

Página 382 de 739

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

el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4. 4).

****Se han reportado casos de aneurisma de la aorta y disección de la aorta, a veces complicados con roturas (incluyendo casos mortales), así como regurgitación/incompetencia de una de las válvulas del corazón, en pacientes que han recibido fluoroquinolonas (ver sección 4.4).**

Los siguientes efectos indeseables tienen una categoría de frecuencia mayor en el subgrupo de pacientes tratados por vía intravenosa con o sin tratamiento oral posterior:

Común: Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa

Poco común: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (incl. Colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4), convulsiones incl. epilepsia (ver sección 4.4), alucinaciones, deterioro renal (incl. aumento de BUN y creatinina), insuficiencia renal (ver sección 4.4)

Se han notificado casos muy poco frecuentes de los siguientes efectos secundarios tras el tratamiento con otras fluoroquinolonas, que posiblemente también se produzcan durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

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

Interacciones con medicamentos

No puede excluirse un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc. Esto

Página 383 de 739

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

podría dar lugar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de moxifloxacino con cualquiera de los siguientes medicamentos (ver también sección 4.3).

- antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- agentes antidepresivos tricíclicos
- ciertos agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos en particular halofantrina)
- ciertos antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- otros (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanil).

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio (por ejemplo, diuréticos de asa y de tipo tiazídico, laxantes y enemas [dosis altas], corticosteroides, anfotericina B) o medicamentos que se asocien con bradicardia clínicamente significativa.

Tras dosis repetidas en voluntarios sanos, el moxifloxacino aumentó la C_{max} de la digoxina en aproximadamente un 30% sin afectar a los niveles de AUC o los niveles mínimos. No se requiere ninguna precaución para utilizar con digoxina.

En estudios realizados en voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente el 21% en las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. La combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría provocar teóricamente una hiperglucemia leve y transitoria. Sin embargo, los cambios farmacocinéticos observados para la glibenclamida no dieron lugar a cambios de los parámetros farmacodinámicos (glucemia, insulina). Por lo tanto, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida. tanto, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR

Se ha reportado un gran número de casos que muestran un aumento de la actividad anticoagulante oral en pacientes que reciben agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas. Las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente parecen ser factores de riesgo. En estas circunstancias, es difícil evaluar si la infección o el tratamiento han causado la alteración del Índice Internacional Normalizado, (INR, por su sigla en inglés).

Una medida de precaución sería controlar con más frecuencia el INR. Si es necesario, la dosis de anticoagulantes orales debe ajustarse según corresponda.

Los estudios clínicos no han mostrado interacciones tras la administración concomitante de moxifloxacino con: ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.

Los estudios in vitro con las enzimas humanas del citocromo P450 apoyaron estos resultados. Teniendo en cuenta estos resultados, es poco probable una interacción metabólica a través de las enzimas del citocromo P450.

Interacción con alimentos

Moxifloxacino no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos, incluidos los productos lácteos.

Se le recuerda al interesado que en el formato deben ir las indicaciones aprobadas en el registro sanitario contrastadas con las indicaciones propuestas.

3.4.1.2 TOLAK® E 300/200

Expediente : 20055566
Radicado : 20221285121
Fecha : 30/12/2022

Página 385 de 739

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

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

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

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Tabletas Recubiertas

Indicaciones: (Del Registro)

Es un medicamento combinado fijo de emtricitabina y tenofovir, indicado en terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (hiv-1). Acta 26 de 2009, numeral 2.1.2.9

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.
- Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Coadministración con otros productos.
- Pacientes coinfectados por el vih 1 y el vhb.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.
- Fracaso virológico temprano.

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:

Página 386 de 739

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

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

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la infección por VIH-1: Emtricitabina y Tenofovir está indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1.

Emtricitabina y Tenofovir, también, está indicado para el tratamiento de adolescentes infectados por VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea.

Profilaxis pre-exposición (PrEP): Emtricitabina y Tenofovir está indicado en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis pre-exposición para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente en adultos y adolescentes (personas mayores de 12 años) con alto riesgo con alto riesgo

Nueva dosificación / grupo etario:

Tratamiento de VIH en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con un peso de al menos 35 kg:

Un comprimido, administrado una vez al día.

Prevención de VIH en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con un peso de al menos 35 kg:

Un comprimido, administrado una vez al día.

Están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección por VIH-1 si fuera necesario suspender o modificar la dosis de uno de los componentes de Emtricitabina y tenofovir. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Si se omite una dosis de Emtricitabina y tenofovir en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración, se debe tomar Emtricitabina y tenofovir lo antes posible y se debe continuar con la pauta habitual de administración. Si se omite una dosis de Emtricitabina y tenofovir más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis omitida y se debe continuar con la pauta habitual de administración

Si se vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Emtricitabina y tenofovir, se debe tomar otro comprimido. Si se vomita más de 1 hora después de tomar Emtricitabina y tenofovir, no se debe tomar una segunda dosis.

Poblaciones especiales

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

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

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

Tabla 1: Recomendaciones de administración en adultos con insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal:

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

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

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

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso para la profilaxis pre-exposición en individuos con estado del VIH-1 desconocido o positivo

Nuevas precauciones o advertencias:

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

Pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de mutaciones: Se debe evitar la administración de Emtricitabina y tenofovir en pacientes previamente tratados con tratamiento antirretroviral infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R.

Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1: Emtricitabina y tenofovir no siempre es eficaz en la prevención del contagio de VIH-1. Se desconoce el tiempo hasta la aparición de la protección después de comenzar el tratamiento con Emtricitabina y tenofovir.

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

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

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

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

Importancia de la adherencia al tratamiento: La eficacia de Emtricitabina y tenofovir para reducir el riesgo de contraer VIH-1 está estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento, como muestran las concentraciones medibles del fármaco en sangre. Se debe aconsejar a intervalos frecuentes a los individuos no infectados por VIH-1 que cumplan estrictamente la pauta de administración diaria recomendada de Emtricitabina y tenofovir.

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

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

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

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

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

Con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

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

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Efectos renales y óseos en adultos

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

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

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

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

Control renal en pacientes infectados por VIH-1: Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye < 50 ml/min en cualquier paciente que reciba Emtricitabina y tenofovir, la evaluación de la función renal ha de

repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en individuos que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

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

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

tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Efectos óseos:

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

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

Tratamiento de la infección por VIH-1:

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

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil como parte de una pauta que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxil y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxil en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar pautas de tratamiento alternativas en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Profilaxis pre-exposición

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

Efectos renales y óseos en la población pediátrica

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

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

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

Efectos renales

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

Monitorización renal

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del inicio de Emtricitabina y tenofovir para el tratamiento del VIH-1 o la profilaxis pre-

exposición, y monitorizarla durante el uso siguiendo las mismas recomendaciones que en adultos (ver más arriba).

Control renal

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

Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos.

Insuficiencia renal

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

Efectos óseos

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

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

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios

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

Disfunción mitocondrial tras la exposición in útero: Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonia, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

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

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

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

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

Se han notificado casos de fracaso renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxil y con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra Emtricitabina y tenofovir de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

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

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

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

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

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

Administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia ²	
Trastornos del sistema inmunológico:		
Frecuentes:	reacción alérgica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia ¹
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia ¹
Raras:		acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos:		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
Trastornos del sistema nervioso:		
Muy frecuentes:	cefalea	mareos
Frecuentes:	mareos	cefalea
Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
Trastornos gastrointestinales:		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:		pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:		
Frecuentes:	aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		
Muy frecuentes:		exantema
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, <u>alteración de coloración de la piel</u> (hiperpigmentación) ²	
Poco frecuentes:	angioedema ³	
Raras:		angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:		
Muy frecuentes:	elevación de la creatinina quinasa	
Poco frecuentes:		rabdomiolisis ¹ , debilidad muscular ¹
Raras:		osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,3} , miopatía ¹
Trastornos renales y urinarios:		
Poco frecuentes:		aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi
Raras:		fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ³ , diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:		
Muy frecuentes:		astenia
Frecuentes:	dolor, astenia	

Página 402 de 739

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia renal: Dado que Truvada puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver sección 4.4). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras el abandono de tenofovir disoproxil. Sin embargo, en algunos pacientes infectados por VIH-1, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar del abandono de tenofovir disoproxil. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo mayor de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil (ver sección 4.4).

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

Parámetros metabólicos: El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con emtricitabina se basa en la experiencia de tres estudios pediátricos (n = 169) en los que se trató a pacientes pediátricos infectados por VIH sin tratamiento previo (n = 123) y con tratamiento previo (n = 46), de entre 4 meses y 18 años, con emtricitabina combinada con otros fármacos antirretrovirales. Además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observó anemia (9,5%) y alteraciones de la coloración de la piel (31,8%) con mayor frecuencia en los estudios clínicos en pacientes pediátricos que en adultos (ver sección 4.8 Tabla de reacciones adversas).

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilato se basa en dos estudios aleatorizados (estudios GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352), datos de 184 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 2 a < 18 años) que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato (n = 93) o placebo/comparador activo (n = 91) combinados con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato fueron compatibles con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxilato en adultos (ver las secciones 4.8 Tabla de reacciones adversas y 5.1).

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los adolescentes infectados por VIH-1 (de 12 a < 18 años) las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que recibieron tenofovir disoproxilato fueron inferiores a las observadas en los sujetos que recibieron placebo. En los niños infectados por VIH-1 (de 2 a 15 años) las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxilato fueron inferiores a las observadas en los sujetos que siguieron con la pauta que contenía estavudina o zidovudina (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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

Página 404 de 739

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

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

Otras poblaciones especiales

Individuos con insuficiencia renal: Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier adulto con insuficiencia renal que reciba Truvada (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de Truvada no se recomienda en menores de 18 años de edad con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

Exacerbaciones de la hepatitis tras la suspensión del tratamiento: En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis, tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

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

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

Uso concomitante no recomendado

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

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

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

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

Otras interacciones:

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

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

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C_{max} , C_{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
ITIAN		
Didanosina/Tenofovir disoproxilo	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de Truvada y didanosina (ver sección 4.4).
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.

Lamivudina/Tenofovir disoproxilo	<p>Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% a ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 a ↓ 12) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 a ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 a ↑ 108) C_{min}: NC</p>	No se deben administrar de forma concomitante Truvada y lamivudina (ver sección 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxilo	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 a ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 2) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 a ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 a ↑ 22) C_{min}: NC</p>	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.
Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
ANTIINFECIOSOS		
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxilo	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 a ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 a ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 a ↑ 6) C_{min}: NC</p>	No se deben administrar de forma concomitante Truvada y adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 a ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 a ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 a ↑ 64)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 a ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 a ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 a ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 a ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 a ↑ 110)</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxiloxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxiloxil (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxiloxil, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxiloxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxiloxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007?: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 a ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007?: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h) ² + Darunavir (800 mg c/24 h.) + Ritonavir (100 mg c/24 h.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007?: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) C _{min} : ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina/Tenofovir disoproxil	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 a ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 a ↑ 1) C _{min} : NC	No se requiere ajuste de dosis de ribavirina.
Farmacos antivirales contra el virus del herpes		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 a ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 a ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 a ↑ 1) C _{min} : NC	No se requiere ajuste de dosis de famciclovir.
Antimicrobianos		
Rifampicina/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) C _{min} : NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.

Página 419 de 739

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

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Truvada (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
INMUNOSUPRESORES		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 a ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 a ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 a ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 a ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 a ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 27) C _{min} : NC	No se requiere ajuste de dosis de tacrolimus.
ANALGESICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Tenofovir disoproxilo	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 a ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 a ↑ 14) C _{min} : NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

NC = no calculada.

N/A = no aplicable.

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

² El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

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

CONCEPTO: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación para el producto TOLAK® E 300/200 (Tableta Recubierta contiene Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg, y Emtricitabina 200 mg) modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones; así como inserto Versión 01 de diciembre 2022 allegado mediante radicado 20221285121 e información para prescribir (IPP) Versión 01 de diciembre 2022 allegado mediante radicado 20221285121.

Solicita las siguientes indicaciones:

Tratamiento de la infección por VIH-1: Emtricitabina y Tenofovir está indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1.

Emtricitabina y Tenofovir, también, está indicado para el tratamiento de adolescentes infectados por VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea.

Profilaxis pre-exposición (PrEP): Emtricitabina y Tenofovir está indicado en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis pre-exposición para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente en adultos y adolescentes (personas mayores de 12 años) con alto riesgo.

Como soporte para la ampliación del grupo etario (a partir de 18 años) en pacientes infectados por VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea y en profilaxis pre-exposición, presenta Guía de Práctica Clínica No 39-2021, basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes, en la cual no se encontró información que soporte los cambios de indicación.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado allegar información clínica que sustente la modificación de indicación y posología propuestas.

3.4.1.3 RINVOQ®

Expediente : 20178268
Radicado : 20221201382
Fecha : 07/09/2022
Interesado : AbbVie S.A.S

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene upadacitinib 15 mg

Página 421 de 739

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

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Tableta de liberación 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 (farmses), 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

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben rinvoq. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de rinvoq incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con rinvoq. Evite el uso de rinvoq en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar rinvoq en los pacientes:

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

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con rinvoq. Interrumpir

Página 422 de 739

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

rinvoq si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con rinvoq debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir rinvoq si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. Rinvoq puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

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

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

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

Reactivación viral

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

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

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben rinvoq. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con rinvoq. Antes de iniciar

rinvoq, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

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

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

Cáncer de piel no melanoma

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

Tromboembolismo venoso

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

Parámetros del laboratorio

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

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

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

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

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

Lípidos

El tratamiento con rinvog 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 rinvog 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 rinvog 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 rinvog, 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).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS 0520 V15.00, 14-Julio 2022, allegado mediante radicado 20221201382
- IPP CCDS 0520 V15.00, 14-Julio 2022, allegado mediante radicado 20221201382

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.

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

Página 426 de 739

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

- 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.

Enfermedad de Crohn

- RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

Nueva dosificación / grupo etario

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.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes con alta carga de enfermedad.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes con una respuesta inadecuada a 15 mg una vez al día.
- Se debe considerar la dosis eficaz más baja para el mantenimiento.

Para pacientes ≥ 65 años, la dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

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.

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 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 ≥ 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.

Enfermedad de Crohn

Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de RINVOQ es de 15 mg o 30 mg una vez al día según la condición individual del paciente:

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una alta carga de enfermedad o para aquellos que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con 15 mg una vez al día.
- Se recomienda una dosis de 30 mg una vez al día para los pacientes que no hayan logrado un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas. Para estos pacientes, se debe interrumpir RINVOQ si no hay evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas de tratamiento.
- Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

Para pacientes ≥ 65 años de edad, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que están respondiendo al tratamiento de inducción o de mantenimiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo con el estándar de atención médica.

3.2 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.

3.3 Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

3.4 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.

3.5 Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
-----------------------	--------

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

3.6 Dosificación en poblaciones especiales

3.6.1 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, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

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.

3.6.2 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 RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis diaria de RINVOQ 15 mg.

De los 673 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg y recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios sobre la enfermedad de Crohn, 23 pacientes tenían 65 años o más. Se observó una mayor tasa de eventos adversos globales en las personas mayores con RINVOQ 30 mg en comparación con los pacientes más jóvenes y con la dosis de RINVOQ 15 mg.

3.6.3 Insuficiencia renal

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 (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

Página 432 de 739

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

	Indicación	Dosis recomendada una vez al día
Insuficiencia renal grave	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa,	Inducción: 30 mg
	enfermedad de Crohn	Mantenimiento: 15 mg

3.6.4 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) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Nuevas precauciones o advertencias

5.1 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 (véase REACCIONES ADVERSAS). Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

5.2 Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (véase REACCIONES ADVERSAS). El

Página 434 de 739

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

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.

5.3 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 (véase PROPIEDADES FARMACOLOGICAS para información sobre la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y el uso concomitante con RINVOQ).

5.4 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 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 (véase REACCIONES ADVERSAS). Se observó una tasa más alta de malignidades, impulsada por NMSC, con RINVOQ 30 mg en comparación con RINVOQ 15 mg. Considerar los riesgos y beneficios

Página 435 de 739

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

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.

5.5 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.

5.6 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.

5.7 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, interrumpa RINVOQ e instituya la terapia adecuada (ver REACCIONES ADVERSAS).

5.8 Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos (ver REACCIONES ADVERSAS) y en fuentes posteriores a la comercialización. RINVOQ debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan tener riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), corticoesteroides u opioides). Los pacientes que presentan signos y síntomas abdominales de nueva aparición deben ser evaluados con prontitud para la identificación temprana de la perforación gastrointestinal.

5.9 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 (véase EMBARAZO Y LACTANCIA).

5.10 Parámetros del laboratorio

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

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

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

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

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la Tabla 1 (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

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.

5.11 Productos medicinales inmunodepresores

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

9.1 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 ≥ 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-fosfoquinasa 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

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

Página 441 de 739

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

malignidad a largo 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 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/mm³ 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/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

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

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.

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 15 mg, 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.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica con RINVOQ 15 mg o 30 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	22.6	25.4	16.5
Acné	9.6	15.1	2.2
Herpes simple**	4.1	8.4	1.7
Cefalea	5.6	6.3	4.3
Tos	3.2	3.0	1.4
Foliculitis	2.1	3.2	1.1
Dolor abdominal ***	2.9	2.3	0.8

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Nausea	2.7	2.6	0.6
Fiebre	1.7	2.1	1.0
Influenza (gripe)	2.1	1.5	0.3
Aumento de peso	1.8	1.9	0.6
Fatiga	1.3	1.9	0.6
Herpes zóster	1.6	1.5	0.6
Urticaria	0.9	1.5	0.3

* 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

** 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

*** Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal

Otras reacciones adversas notificadas en < 1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 16 incluyeron candidiasis oral, neumonía y cáncer de piel no melanoma.

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 4. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^d
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
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	

^a 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

^b 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

^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal

^d Se presenta como término agrupado

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

Página 447 de 739

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

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 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 TB en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de TB para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg 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 eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg 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 eczema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg 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 15 mg y 30 mg 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 15 mg y 30 mg fue del

Página 448 de 739

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

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 15 mg y 30 mg 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 15 mg y 30 mg 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 dermatitis atópica fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 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 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 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 15 mg, 30 mg 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 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, 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 $>5 \times$ (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos $>5 \times$ ULN fueron transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento.

Neutropenia

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/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. 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/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

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 (véase ESTUDIOS CLÍNICOS) 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 ≥ 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

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg
	n = 378 (%)	n = 719 (%)
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 ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo¹

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

*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) [‡]	Herpes zóster [‡] Herpes simplex [‡] Foliculitis Gripe	Neumonía [‡]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma [‡]	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia [‡] Linfopenia [‡]	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia [‡] Hiperlipidemia [‡]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné [‡] Erupción cutánea [‡]	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	

[‡] Se presenta como término agrupado

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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.

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) ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 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 fosfocinasa

Página 457 de 739

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

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfocinasa (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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ en, al menos, 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/mm³ en, al menos, una medición, se produjeron en el 1.6 % y el 0.8 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y RINVOQ 30 mg.

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.

Enfermedad de Crohn

RINVOQ se ha estudiado en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a severa en tres estudios clínicos de fase 3 (CD-1, CD-2 y CD-3) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) con un total de 833 pacientes que representan 1203 pacientes-año de exposición, de los cuales un total de 536 pacientes estuvieron expuestos durante al menos un año.

En los estudios de inducción (CD-1 y CD-2), 674 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 45 mg durante el período controlado con placebo, de los cuales 592 estuvieron expuestos durante 12 semanas y 142 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg durante el período de tratamiento extendido.

En el estudio de mantenimiento CD-3, 221 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 89 estuvieron expuestos durante al menos un año, y 229 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 107 estuvieron expuestos durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con EC tratados con RINVOQ fue coherente con el perfil de seguridad conocido de RINVOQ.

Tabla 8. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 45 mg en estudios de inducción controlados con placebo (CD-1 y CD-2)

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	n = 347 (%)	n = 674 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	8.1	12.9
Anemia*	5.5	7.4
Acné*	1.7	6.2

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	n = 347 (%)	n = 674 (%)
Pirexia	2.6	4.2
Aumento del nivel de creatina fosfocinasa en sangre	1.2	3.0
Influenza (gripe)	0.6	3.0
Herpes simple*	1.2	2.7
Herpes zóster*	0	2.2
Neutropenia*	0.3	2.1
Foliculitis	0.3	1.3
Hipercolesterolemia*	0	1.0

* Se presenta como término agrupado

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 45 mg y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 12 incluyeron bronquitis, neumonía, candidiasis oral e hiperlipidemia.

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo (CD-3)⁺

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	11.2	14.9	14.0
Pirexia	2.7	6.8	8.7
Cefalea*	1.8	3.6	6.6
Herpes zóster*	2.2	4.1	6.1
Acné*	3.6	2.3	5.2
Aumento del nivel de creatina fosfocinasa en sangre	1.8	4.1	3.9
Fatiga	2.2	3.6	3.9
Neumonía*	0.4	4.1	1.7
Aumento de la aspartato aminotransferasa	0.4	1.4	3.9
Bronquitis*	0	1.4	3.9
Aumento de alanina aminotransferasa	0	2.3	3.5
Neutropenia*	0.4	1.4	2.2
Hiperlipidemia*	0	1.8	0.9
Hipercolesterolemia*	0	1.8	0.4

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
* Pacientes que respondieron al tratamiento de inducción de 12 semanas con RINVOQ 45 mg una vez al día			
* Se presenta como término agrupado			

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 52 incluyeron candidiasis oral y cáncer de piel no melanoma.

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 10. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*	Bronquitis* Herpes zóster* Herpes simple* Foliculitis Influenza (gripe) Neumonía*	Candidiasis oral
Neoplasmas benignos, malignos y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma*
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Anemia* Neutropenia*	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia* Hiperlipidemia*	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acné*	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK Aumento de la ALT Aumento de la AST	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza*	

* Se presenta como término agrupado

Reacciones adversas específicas

Perforaciones gastrointestinales

Durante el período controlado con placebo en los estudios clínicos de inducción de fase 3, se informó de una perforación gastrointestinal en 1 paciente (0.1 %) tratado con RINVOQ 45 mg y en ningún paciente con placebo hasta las 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg (n = 938) durante los estudios de inducción, se informó de perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0.4 %).

En el período controlado con placebo a largo plazo, se informó de una perforación gastrointestinal en 1 paciente cada uno tratado con placebo (0.7 por cada 100 años-paciente), RINVOQ 15 mg (0.4 por cada 100 años-paciente) y RINVOQ 30 mg (0.4 por cada 100 años-paciente). En todos los pacientes tratados con RINVOQ 30 mg de rescate (n = 336), se informó de una perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0.8 por cada 100 años-paciente) durante el tratamiento a largo plazo.

9.2 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

6.1 Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol, claritromicina y pomelo) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). 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 o enfermedad de Crohn que utilizan inhibidores fuertes de CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día 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.

6.2 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 (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). 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.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante radicado 20221201382, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Página 463 de 739

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

Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones, la nueva indicación solicitada es: "... tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave"; así mismo solicita aprobación de IPP e inserto versión CCDS 0520 V15.00, 14-Julio 2022 allegados mediante radicado 20221201382 para upadacitinib en tabletas recubiertas (Rinvoq MR), para este principio activo está aprobada la indicación artritis reumatoidea. Hay varias indicaciones en estudio Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial No Radiográfica, Espondilitis Anquilosante, Dermatitis Atópica, colitis ulcerativa.

Como soporte presenta:

- Estudios preclínicos ya conocidos por tratarse de medicamento ya incluido en normas, suficientes para permitir su uso en humanos.
- Dos estudios clínicos fase 2
 - Estudio NCT02365649 (M13-740) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de upadacitinib (ABT-494) para la inducción de la remisión sintomática y endoscópica en sujetos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han respondido de forma inadecuada o son intolerantes a los inmunomoduladores o anti-terapia con TNF, que incluyó 220 pacientes que fueron asignados aleatoriamente en 6 grupos, para recibir durante 16 semanas de inducción 5 dosis diferentes de upadacitinib (3, 6, 12 o 24 mg BID o 24 mg QD) o placebo.
 - Estudio NCT02782663 (M14-327) en curso, de seguimiento abierto hasta por 96 meses de los pacientes del estudio NCT02365649 (M13-740).
- Tres estudios fase 3
 - NCT03345836 (M14-431, U-EXCEED) Estudio de inducción multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de eficacia y seguridad de upadacitinib (ABT-494) en sujetos con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, quienes han respondido inadecuadamente o son intolerantes a las terapias convencionales y/o biológicas, incluyó 495 pacientes, que fueron asignados para recibir inducción 45 mg/día de upadacitinib o placebo. Las variables de resultado principales se evaluaron a las 12 semanas y se encontró remisión clínica con base en número de deposiciones y

Página 464 de 739

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

dolor abdominal (SF/APS) en el 39,8% de los que recibieron upadacitinib vs 14% en los que recibieron placebo; respuesta endoscópica 34,6% vs 3,5% y remisión con base en cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) 50,7% vs 21,6%.

- NCT03345849 (M14-433, U-EXCEL) Estudio de inducción multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de eficacia y seguridad de upadacitinib en sujetos con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, quienes han respondido inadecuadamente o son intolerantes a las terapias convencionales y/o biológicas, incluyó 526 pacientes que fueron asignados para recibir inducción 45 mg de upadacitinib o placebo. Las variables de resultado principales se evaluaron a las 12 semanas y se encontró remisión clínica con base en número de deposiciones y dolor abdominal (SF/APS) en 50,7% de los que recibieron upadacitinib vs 22,2% en los que recibieron placebo; respuesta endoscópica 45,5% vs 13,1% y remisión con base en cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) 52,6% vs 19,9%.
- NCT03345823 (M14-430, U-ENDURE) estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con terapia de mantenimiento, controlado con placebo y de extensión a largo plazo de eficacia y seguridad de Upadacitinib (ABT-494) en sujetos con enfermedad de Crohn que completaron los estudios NCT03345836 (M14-431 U-EXCEED) o NCT03345849 (M14-433, U-EXCEL) y tuvieron respuesta a la terapia de inducción, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir como terapia de mantenimiento upadacitinib 30 mg/día, upadacitinib 15 mg/día o placebo, se realizó seguimiento de mantenimiento hasta 52 semanas. Se encontró remisión clínica según índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI): upadacitinib 30 mg/día 80/168 (47,6%); upadacitinib 15 mg/día 64/169 (37,3%) y placebo 25/165 (15,1%), respuesta endoscópica: upadacitinib 30 mg/día 78/168 (46,4%); upadacitinib 15 mg/día 60/169 (35,5%) y placebo 24/165 (14,4%).

Con base en lo anterior, la Sala considera que, dado que existen tratamientos eficaces no parece evidencia suficiente los estudios comparativos versus placebo para la indicación solicitada, es decir que hay incertidumbre sobre las ventajas y

Página 465 de 739

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

desventajas respecto a los tratamientos disponibles. Además, no son claras las razones para que el interesado no precise la indicación a pacientes quienes han respondido inadecuadamente o son intolerantes a las terapias convencionales y/o biológicas. Adicionalmente, dado que se trata de una condición de curso prolongado es importante disponer de evidencia clínica con suficiente tiempo de seguimiento para disminuir incertidumbre en relación con efectos adversos a largo plazo. Así mismo, la Sala llama la atención sobre la alerta surgida en relación con la clase de medicamentos inhibidores JAK sobre incremento de eventos cardiovasculares mayores (MACE), malignidades, infecciones severas, eventos trombóticos y muerte.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional que contribuya a disminuir las incertidumbres mencionadas.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. NOVOSEVEN RT® 1mg

Expediente : 20021985
Radicado : 20221280843
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición:

Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Página 466 de 739

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

Nuevas indicaciones:

Novoseven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó ix > 5 BU
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- En pacientes con hemofilia adquirida
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa, los excipientes, o a las proteínas de murinos, hámster o bovinos.

Precauciones y advertencias: (Del Registro)

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollo de eventos tromboticos o de inducción de coagulación intravascular diseminada (cid) asociados con el tratamiento con Novoseven® rt. Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o cid. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener precaución cuando se administre Novoseven® rt a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes sometidos a cirugías mayores, neonatos, o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, se deberá sopesar el beneficio potencial del tratamiento con Novoseven® rt contra el riesgo de estas complicaciones.

Debido a que el factor de coagulación VIIA puede contener cantidades de trazas de IGG de ratón, IGG bovina y otras proteínas residuales de cultivo (proteínas séricas de hámster y bovino), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos. Si se presentan reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender de inmediato su administración. En caso de shock anafiláctico, se deberá implementar tratamiento médico estándar para el shock. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. Se debe advertir al paciente para que suspenda el uso del producto de inmediato y se comunique con su médico en caso de que se presenten tales síntomas.

En caso de hemorragias graves, el producto deberá ser administrado en hospitales, de preferencia especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación viii o ix, o de no ser posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/supervisor del hospital, cuanto antes sobre cualquier uso de Novoseven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor vii se debe monitorear el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor vii antes y después de la administración de Novoseven® RT. Cuando la actividad del factor VIIA no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento a las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se han reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor vii tratados con Novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor vii tratados con Novoseven® RT.

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

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

- IPP Versión 26 allegado mediante radicado 20221280843

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB.
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnéstica alta a la administración del factor VIII o del factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Nueva Dosificación/Grupo Etario:

Posología

Posología y método de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Página 469 de 739

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

Dosificación

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 3) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 4) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

Página 470 de 739

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

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anestesiólogos, especialistas en cuidados intensivos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual.

Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Nuevas Precauciones o advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de periparto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven véase Efectos indeseables.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Novoseven® RT, vea Propiedades Farmacodinámicas.

Nuevas Reacciones adversas:

Efectos indeseables

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT, ver Advertencias y precauciones especiales para el uso
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para el uso)

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

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

Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo

trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

-Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

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

-Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)

-Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

-Rubefacción

-Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

-Disminución de la respuesta a la terapia*

-Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Incremento de productos de degradación de fibrina

-Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada según se establece en la Posología.

Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash o erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Para conocer los factores conocidos que contribuyen al riesgo tromboembólico asociado con el embarazo y la hemorragia posparto grave, consulte la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Formación de anticuerpos de inhibición

En experiencia post-marketing y clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII, (ver Precauciones Generales para el uso).

Eventos Tromboembólicos: arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (ver Efectos Indeseables; Trastornos Vasculares) (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT

Página 478 de 739

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

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico (vea Datos de seguridad preclínica) no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII.

No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos en un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, mostraron que no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales, relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ó indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver datos de Seguridad preclínica.

Lactancia

Página 479 de 739

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

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven® RT tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos al igual que los datos postmercado no muestran indicaciones de que el rFVIIa tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad de hombres o mujeres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221280843 se solicita una nueva indicación para el principio activo “Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución” en presentación de NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Como soporte principal presenta estudio 4816, es un estudio multicéntrico (8 sitios en 2 países (Francia y Suiza)), aleatorizado, abierto, de grupos paralelos con un cociente de asignación al azar de 1:1. 84 mujeres con hemorragia posparto grave. Las pacientes fueron aleatorizadas al tratamiento con una dosis única de 60 µg/kg de NovoSeven (además del estándar de atención; N=42) o a la terapia de referencia (estándar de atención solo; N=42), tras el fracaso de los uterotónicos (sulprostona).

Como resultados se encontró que menos mujeres en el grupo de NovoSeven (21 frente a 35) fueron sometidas a al menos a un procedimiento de

Página 480 de 739

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

embolización y/o ligadura en comparación con el grupo de referencia, lo que corresponde a una reducción relativa estadísticamente significativa del 40% en el riesgo para el grupo de NovoSeven en comparación con el grupo de referencia (riesgo relativo = 0,60 (intervalo de confianza del 95%: 0,43 - 0,84, $p=0,0012$)).

Adicional presenta los datos de 4 estudios no intervencionales basados en datos a nivel hospitalarios de un único centro (Hospital Universitario de Berna), el interesado informa que el medicamento ha sido utilizado como indicación no incluida en el registro sanitario desde 25 años antes de su aprobación plena en Europa.

Con base en la información allegada, la Sala recomienda aprobar la nueva indicación solicitada así:

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB.
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos y los hemoderivados naturales (sangre total, crioprecipitado, plasma fresco congelado, glóbulos rojos, plaquetas) son insuficientes para lograr la hemostasia o están contraindicados.

La Sala recomienda aprobar:

- **Modificación de dosificación / grupo etario.**
- **Modificación de precauciones o advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones.**

Nueva Dosificación/Grupo Etario:

Posología

Posología y método de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Dosificación

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 3) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 4) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser

incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse

sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anesthesiólogos, especialistas en cuidados intensivos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

Página 485 de 739

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

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual.

Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Nuevas Precauciones o advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de parto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven véase Efectos indeseables.

Página 486 de 739

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

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Novoseven® RT, vea Propiedades Farmacodinámicas.

Nuevas Reacciones adversas:

Efectos indeseables

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT, ver Advertencias y precauciones especiales para el uso
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para el uso)

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

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

- Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

Página 488 de 739

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

-Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

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

-Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)

-Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

-Rubefacción

-Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

-Disminución de la respuesta a la terapia*

-Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Incremento de productos de degradación de fibrina

-Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

***La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada según se establece en la Posología.**

Página 489 de 739

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

Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardiaco.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash o erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos

Página 490 de 739

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

tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Para conocer los factores conocidos que contribuyen al riesgo tromboembólico asociado con el embarazo y la hemorragia posparto grave, consulte la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Formación de anticuerpos de inhibición

En experiencia post-marketing y clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII, (ver Precauciones Generales para el uso).

Eventos Tromboembólicos: arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (ver Efectos Indeseables; Trastornos Vasculares) (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT

Página 491 de 739

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

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico (vea Datos de seguridad preclínica) no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII.

No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos en un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, mostraron que no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales, relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ó indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver datos de Seguridad preclínica.

Lactancia

Página 492 de 739

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

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven® RT tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos al igual que los datos postmercado no muestran indicaciones de que el rFVIIa tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad de hombres o mujeres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Finalmente, debe ajustar la IPP al presente concepto.

3.4.2.2 NOVOSEVEN RT® 2 mg

Expediente : 20015482
Radicado : 20221280847
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Novoseven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 BU
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- En pacientes con hemofilia adquirida
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa, los excipientes, o a las proteínas de murinos, hámster o bovinos.

Precauciones y advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollo de eventos trombóticos o de inducción de coagulación intravascular diseminada

Página 494 de 739

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

(cid) asociados con el tratamiento con novoseven® rt. Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o cid. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener precaución cuando se administre novoseven® rt a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes sometidos a cirugías mayores, neonatos, o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, se deberá sopesar el beneficio potencial del tratamiento con novoseven® rt contra el riesgo de estas complicaciones.

Debido a que el factor de coagulación VIIA puede contener cantidades de trazas de IGG de ratón, IGG bovina y otras proteínas residuales de cultivo (proteínas séricas de hámster y bovino), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos. Si se presentan reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender de inmediato su administración. En caso de shock anafiláctico, se deberá implementar tratamiento médico estándar para el shock. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. Se debe advertir al paciente para que suspenda el uso del producto de inmediato y se comunique con su médico en caso de que se presenten tales síntomas.

En caso de hemorragias graves, el producto deberá ser administrado en hospitales, de preferencia especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación viii o ix, o de no ser posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/supervisor del hospital, cuanto antes sobre cualquier uso de novoseven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor vii se debe monitorear el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor vii antes y después de la administración de novoseven® RT. Cuando la actividad del factor VIIA no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento a las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se han reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor vii tratados con novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor vii tratados con novoseven® RT.

Página 495 de 739

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP Versión 26 allegado mediante radicado 20221280847

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- En pacientes con hemofilia adquirida
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Nuevas Dosificación / Grupo Etario:

Posología y método de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Dosificación

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa) La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

3) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.

4) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis

Página 498 de 739

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

debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombostenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anesthesiólogos, especialistas en cuidados intensivos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual.

Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Nuevas precauciones o advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de parto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven véase Efectos indeseables.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Novoseven® RT, vea Propiedades Farmacodinámicas.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase. La frecuencia se calcula en función de los episodios del tratamiento:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT, ver Advertencias y precauciones especiales para el uso
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para el uso)

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)

-Angina de pecho

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

Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

-Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

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

-Rash o Erupciones cutáneas (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)

-Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

-Rubefacción

-Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

-Disminución de la respuesta a la terapia*

-Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Incremento de productos de degradación de fibrina
- Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada según se establece en la Posología. Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash o erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 $\mu\text{g}/\text{kg}$), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Para conocer los factores conocidos que contribuyen al riesgo tromboembólico asociado con el embarazo y la hemorragia posparto grave, consulte la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Formación de anticuerpos de inhibición

En experiencia post-marketing y clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII, (ver Precauciones Generales para el uso).

Eventos Tromboembólicos: arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (ver Efectos Indeseables; Trastornos Vasculares) (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico (vea Datos de seguridad preclínica) no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII.

No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos en un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, mostraron que no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales, relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ó indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver datos de Seguridad preclínica.

Lactancia

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven® RT tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos al igual que los datos postmercado no muestran indicaciones de que el rFVIIa tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad de hombres o mujeres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221280847 se solicita una nueva indicación para el principio activo “Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución” en presentación de NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Como soporte principal presenta estudio 4816, es un estudio multicéntrico (8 sitios en 2 países (Francia y Suiza)), aleatorizado, abierto, de grupos paralelos con

Página 507 de 739

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

un cociente de asignación al azar de 1:1. 84 mujeres con hemorragia posparto grave. Las pacientes fueron aleatorizadas al tratamiento con una dosis única de 60 µg/kg de NovoSeven (además del estándar de atención; N=42) o a la terapia de referencia (estándar de atención solo; N=42), tras el fracaso de los uterotónicos (sulprostona).

Como resultados se encontró que menos mujeres en el grupo de NovoSeven (21 frente a 35) fueron sometidas a al menos a un procedimiento de embolización y/o ligadura en comparación con el grupo de referencia, lo que corresponde a una reducción relativa estadísticamente significativa del 40% en el riesgo para el grupo de NovoSeven en comparación con el grupo de referencia (riesgo relativo = 0,60 (intervalo de confianza del 95%: 0,43 - 0,84, p=0,0012)).

Adicional presenta los datos de 4 estudios no intervencionales basados en datos a nivel hospitalarios de un único centro (Hospital Universitario de Berna), el interesado informa que el medicamento ha sido utilizado como indicación no incluida en el registro sanitario desde 25 años antes de su aprobación plena en Europa.

Con base en la información allegada, la Sala recomienda aprobar la nueva indicación solicitada así:

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB.
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida

Página 508 de 739

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

- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos y los hemoderivados naturales (sangre total, crioprecipitado, plasma fresco congelado, glóbulos rojos, plaquetas) son insuficientes para lograr la hemostasia o están contraindicados.

La Sala recomienda aprobar:

- Modificación de dosificación / grupo etario.
- Modificación de precauciones o advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.

Nuevas Dosificación / Grupo Etario:

Posología y método de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Dosificación

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa) La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 3) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 4) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Página 510 de 739

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

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar

inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 μg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 μg (rango 80-120 μg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anestesiólogos, especialistas en cuidados intensivos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual.

Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Nuevas precauciones o advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de parto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven véase Efectos indeseables.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes

con deficiencia de factor VII tratados con Novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Novoseven® RT, vea Propiedades Farmacodinámicas.

Nuevas reacciones adversas :

Efectos indeseables

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase. La frecuencia se calcula en función de los episodios del tratamiento:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT, ver Advertencias y precauciones especiales para el uso
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para el uso)

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

Página 515 de 739

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

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

Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

-Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

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

-Rash o Erupciones cutáneas (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)

-Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

-Rubefacción

-Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

-Disminución de la respuesta a la terapia*

-Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

-Incremento de productos de degradación de fibrina

-Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada según se establece en la Posología. Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash o erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Para conocer los factores conocidos que contribuyen al riesgo tromboembólico asociado con el embarazo y la hemorragia posparto grave, consulte la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Formación de anticuerpos de inhibición

En experiencia post-marketing y clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII, (ver Precauciones Generales para el uso).

Eventos Tromboembólicos: arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (ver Efectos Indeseables; Trastornos Vasculares) (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-

Página 518 de 739

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

análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico (vea Datos de seguridad preclínica) no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII.

No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos en un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, mostraron que no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales,

Página 519 de 739

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

relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ó indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver datos de Seguridad preclínica.

Lactancia

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven® RT tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos al igual que los datos postmercadeo no muestran indicaciones de que el rFVIIa tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad de hombres o mujeres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Finalmente, debe ajustar la IPP al presente concepto.

3.4.2.3 DARZALEX SC 120 mg/mL

Expediente : 20202939
Radicado : 20221282650
Fecha : 30/12/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Un ml de solución contiene 120 mg de daratumumab. Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1800 mg de daratumumab.

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- ☑ En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- ☑ En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- ☑ En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- ☑ En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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.

Página 521 de 739

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

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. Mediar 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 (ver sección Dosificación y administración). Neutropenia/Trombocitopenia Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves.

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEXTM. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento. Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta) Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab.

Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada. Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC se debe tipificar y cribar a los pacientes. En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección 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.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- IPP Versión CCDS 26 OCTUBRE 2020 allegado mediante radicado 20221282650

Nuevas Indicaciones:

Página 523 de 739

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

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

DARZALEX® SC está indicado:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Página 524 de 739

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

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, pomalidomida, carfilzomib) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)

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

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

b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (régimenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el

esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclico de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semana 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

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

b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con régimenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con, DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- 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 premedicación 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:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta 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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

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

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

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

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

Almacenamiento de jeringa preparada

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

Administración

- Inyectar 15 mL de DARZALEX® SC en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 3 pulgadas [7.5 cm] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos.

No inyectar DARZALEX® SC en otros sitios del cuerpo ya que no hay datos disponibles.

- Los sitios de inyección deben rotarse para las inyecciones sucesivas.

Página 532 de 739

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

- DARZALEX® SC nunca debe inyectarse en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.
- Pausar o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie disminuyendo la velocidad de la inyección, se puede elegir un segundo sitio de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con DARZALEX® SC, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que DARZALEX® SC.
- Cualquier material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 9% (77/898) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRIs después de la administración de DARZALEX® SC fue 3.2 horas (rango 0.07-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas, hipotensión y visión borrosa. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia y eventos adversos oculares (incluyendo derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado) (ver sección Reacciones adversas).

Página 533 de 739

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

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. Si se presentan síntomas oculares, interrumpir la infusión de DARZALEX® SC y buscar una evaluación oftalmológica inmediata antes de reiniciar DARZALEX® SC (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEXTM. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después

Página 534 de 739

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

de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SCse 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.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso.

Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 705 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia, 149 pacientes de un estudio controlado con activo, de fase 3 (Estudio MMY3013) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd), y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67) o carfilzomib y dexametasona (D-Kd, n=66).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior.

La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes (6% IV frente a 6% SC).

La Tabla 5 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	13	2	0	34	5	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	30	1	0	25	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	10	1	0	16	0	0
Disnea ^d	6	1	0	11	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^e	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

a Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión

b Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

c Tos, tos productiva

d Disnea, disnea de esfuerzo.

e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd, D-Kd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante y en combinación con carfilzomib y dexametasona (D-Kd) en pacientes con MM en recaída o refractario. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd; 8.3 meses (0 a 17 meses) para D-Kd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos, hipertensión, dolor de cabeza, edema periférico y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd; 3% D- Kd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd; 3% D- Kd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 2% D- Kd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 0% D- Kd).

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 7: Reacciones adversas (≥ 10%) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)		D-Kd (N=66)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales								
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0	9	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1	21	0
Diarrea	33	3	45	5	24	1	29	0
Vómitos	21	0	11	0	12	1	15	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración								
Pirexia	34	0	23	2	36	1	21	2
Astenia	24	3	29	3	15	0	21	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4	20	2
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0	20	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0	6	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0	3	0
Infecciones e infestaciones								
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0	52	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0	12	2
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1	3	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0	6	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0	6	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1	9	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0	17	2
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0	11	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0	9	0
Trastornos del sistema nervioso								
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3	11	0
Mareo	10	0	9	0	9	0	5	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0	23	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	22	3	17	5	18	0	33	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	24	0	14	0	7	0	24	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1	23	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción	13	0	9	0	13	0	8	0
Prurito	12	0	3	0	6	1	6	0
Trastornos vasculares								
Hipertensión ^g	13	6	2	2	1	1	32	21

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

a Edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

b Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior

c Bronquitis, Bronquitis viral

d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

e Tos, tos productiva

f Disnea, disnea de esfuerzo

g Incremento de la presión arterial, hipertensión

Las 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)			D-Kd (N=66)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0	47	6	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4	88	11	8
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3	68	18	0
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4	55	12	3
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12	83	29	21

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

Tratamiento combinado: D-Pd

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

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

neutropenia (D-Pd 5 % frente a Pd 3 %), trombocitopenia (D-Pd: 3% frente a Pd: 1%) y síncope (D-Pd: 2% frente a Pd: 0%).

A continuación, en la Tabla 9 se resumen las reacciones adversas en el Estudio MMY3013:

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10 % de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-Pd en el Estudio MMY3013

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Astenia	22	5	1	16	1	0
Pirexia	19	0	0	14	0	0
Edema periférico ^a	15	0	0	9	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ^b	38	17	5	27	13	2
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	1	0	22	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	22	5	0	14	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	13	0	0	8	0	0

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

a Edema periférico incluye edema, edema periférico y e hinchazón periférica.

b Neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

c Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, infecciones del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

d Tos incluye tos y tos productiva

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3013

	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	51	15	0	57	15	0
Linfopenia	92	44	15	78	29	3
Neutropenia	96	36	48	83	43	20
Trombocitopenia	75	9	10	59	14	5
Leucopenia	95	42	22	81	35	4

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Las reacciones adversas en la Tabla 11 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Página 542 de 739

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

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	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 ^a	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Infecciones e infestaciones										
Bronquitis ^b	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^c	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^d	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25
Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Trastornos del sistema nervioso										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Trastornos vasculares										
Hipertensión ^e	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos ^f	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea ^g	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar ^h	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Trastornos gastrointestinales										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrío	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico ⁱ	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida- dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib- dexametasona

a Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

Página 544 de 739

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

- c Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por *klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.
- d Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliiasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.
- e Incremento de la presión arterial, hipertensión.
- f Tos alérgica, tos, tos productiva.
- g Disnea, disnea de esfuerzo.
- h Congestión pulmonar, edema pulmonar.
- i Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D- Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 12.

Tabla 12: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=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=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 8.2% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.1% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRI pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia (ver sección Advertencias y Precauciones).

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 7.7%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. La ISR más comunes (>1%) fue eritema.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia general de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) y los grupos de daratumumab IV (50.0%). Las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección de Grado 3 o 4 reportada con más frecuencia en los estudios. En estudios controlados con activo, ocurrieron discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales se debieron principalmente a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab intravenoso, se reportaron las siguientes infecciones:

- Infecciones de Grado 3 o 4:
 - o Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana
b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

- o Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.
- Infecciones de Grado 5 (fatal)
 - o 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/m² se administró dos veces a la semana
 - b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana
 - o Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia de combinación con la formulación SC de DARZALEX® SC, se reportó lo siguiente:

- Infecciones de Grado 3 o 4: D-Pd: 28%, Pd: 23%;
- Infecciones de Grado 5 (Fatal): D-Pd: 5%, Pd: 3 %

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)
Trastornos del Sistema Inmune
Hipogammaglobulinemia (2%)

Página 547 de 739

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

a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

c Hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina G disminuida en sangre, inmunoglobulinas disminuidas.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3615 pacientes que recibieron daratumumab (n=898 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=2042), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 14. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$
Muy raro	$<1/10\ 000$, incluyendo reportes aislados

Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 14, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 14: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro
Infecciones e infestaciones COVID-19	Poco común

CONCEPTO: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación para el producto DARZALEX SC 120 mg/mL (daratumumab) modificación de indicaciones, dosificación /grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e información para prescribir (IPP) Versión CCDS 26 octubre 2020 allegado mediante radicado 20221282650.

La indicación solicitada es “En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo”.

Como novedad a lo aprobado en registro sanitario vigente se encuentra el uso combinado de daratumumab con carfilzomib y dexametasona para el tratamiento de

pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Como soporte clínico presenta estudio Pleiades (MMY20240- NCT03412565) fase 2, abierto, no aleatorizado, grupos paralelos de seguridad y eficacia que evaluó el beneficio clínico del daratumumab subcutáneo (SC) administrado en combinación con regímenes estándar para el mieloma múltiple (MM) en participantes con MM, medido por la tasa de respuesta global (ORR) o la muy buena respuesta parcial (VGPR) o la mejor respuesta. La Cohorte D-Kd incluyó el brazo experimental daratumumab + carfilzomib + dexametasona, con 66 sujetos con mieloma múltiple que previamente habían recibido una sola línea de tratamiento para MM que incluyó al menos 2 ciclos consecutivos de lenalidomida. Las otras cohortes fueron daratumumab + bortezomib + lenalidomida + dexametasona (DVRd), daratumumab + bortezomib + melfalan + predinosa (DVMP), daratumumab + lenalidomida + dexametasona (D-Rd). La tasa de respuesta global ORR a los 2 años y 3 meses para la cohorte que incluyó carfilzomib D-Kd fue de 88.4% (IC 90%:75.7, 91.5%), la cohorte D-VMP 88.1% y cohorte D-Rd 90.8%. La tasa de VGPR o mejor respuesta en la cohorte D-Kd fue del 77,3% (IC de 90%: 67,2%, 85,4%), para la cohorte D-VRd fue de 71.6% (61.2, 80.6). La tasa de CR o mejor respuesta en la cohorte D-Kd, fue de 37.9% (IC de 90%: 27.9%, 48.7%). El porcentaje de pacientes con reacciones relacionadas con la infusión fue de 4.5% en la cohorte D-Kd, 9% para cohorte D-VRd), 9% cohorte D-VMP, 4.6% cohorte D-Rd. En general, todos los sujetos reportaron haber experimentado al menos 1 evento adverso asociado al tratamiento (TEAE). Los TEAE reportados con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) por término preferido en orden de frecuencia decreciente, fueron trombocitopenia (51,5%), anemia (36,4%), insomnio (33,3%), hipertensión (31,8%), diarrea (28,8%), nasofaringitis. (24,2%), cefalea (22,7%), neutropenia (22,7%), astenia (21,2%), náuseas (21,2%), y pirexia (21,2%).

Con base en la información evaluada, la Sala considera que la evidencia muestra que la asociación (daratumumab+carfilzomib y dexametasona) solicitada presenta un balance beneficio/riesgo similar a otras ya aprobadas (daratumumab+lenalidomida y dexametasona o daratumumab+bortezomib y dexametasona) y por tanto es suficiente para recomendar la aprobación de la modificación de indicación solicitada: “daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y

Página 550 de 739

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

dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo”.

Para la indicación: daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd) en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma, presenta el estudio APOLLO que incluyó 304 pacientes distribuidos para recibir DPd (151) o pomalidomida y dexametasona (Pd); se encontró una tasa respuesta global en el grupo DPd de 68.87% y 46,41% en el grupo de Pd. La mediana de duración de la respuesta en el grupo que recibe DPd no se ha alcanzado y en el grupo de Pd fue de 15.9 meses. Los datos de sobrevida global siguen inmaduros para ambos grupos con mediana de seguimiento de 16.9 meses. El perfil de eventos adversos fue consistente con lo conocido para las tres moléculas. Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda solicitar al interesado datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio APOLLO que permita disminuir la incertidumbre en relación con el efecto en sobrevida global y seguridad. Así mismo, requerir al interesado para justificar que en la indicación se incluya pacientes con solo una línea de tratamiento previa quienes están pobremente representados en el estudio soporte principal. Finalmente, la Sala solicita datos sobre el efecto de la calidad de vida de la asociación DPd.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCION

Expediente : 20152906
Radicado : 20221281440
Fecha : 30/12/2022
Interesado : ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Página 551 de 739

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

Strensiq® 40 mg/ml solución inyectable

- ☒ Cada ml de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa*. Cada vial contiene 0,3 ml de solución y 12 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).
- ☒ Cada vial contiene 0,45 ml de solución y 18 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).
- ☒ Cada vial contiene 0,7 ml de solución y 28 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).
- ☒ Cada vial contiene 1,0 ml de solución y 40 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Strensiq (ASFOTASA ALFA) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: (Del Registro)

Hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos, no se han observado reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia o anafilactoides con asfotasa alfa. Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico, entre ellas urticaria, dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular. Si ocurren estas reacciones, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia. No ha habido ninguna reacción adversa relacionada con la presencia de anticuerpos anti-asfotasa alfa en los ensayos clínicos.

Además, los pacientes con anticuerpos positivos confirmados frente al medicamento no han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia con la administración de asfotasa alfa.

Reacción a la inyección:

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina d oral.

Aumento de peso desproporcionado:

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes:

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

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegado mediante radicado 20221281440
- IPP Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegado mediante radicado 20221281440

Nueva dosificación / grupo etario:

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana (ver sección 5.1). Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Dosis olvidada:

Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos

Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico (ver secciones 5.1 y 5.2).

Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes de edad avanzada, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Nuevas contraindicaciones:

4.3 Contraindicaciones

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Nuevas precauciones y advertencias:

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de asfotasa alfa y se pueden dar en pacientes que llevan más de 1 año en tratamiento. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria.

Página 558 de 739

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

La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable (ver sección 4.3 contraindicaciones).

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Cambiar el lugar de inyección puede ayudar a minimizar estas reacciones.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq® en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Lipodistrofia

Se ha notificado lipodistrofia localizada, incluida lipoatrofia y lipohipertrofia, en el lugar de inyección después de varios meses de tratamiento con asfotasa alfa en pacientes de los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Se aconseja a los pacientes seguir una técnica de inyección adecuada e ir cambiando los lugares de inyección (ver sección 4.2).

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente y la aparición de malformación de Arnold-Chiari, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq® y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes.

La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Página 559 de 739

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

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a asfotasa alfa y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales al inicio y periódicamente en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral. Ver sección 5.1.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento desproporcionado de peso. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

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

Nuevas reacciones adversas:

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad complementarios muestran exposición en 112 pacientes con HPP de inicio perinatal/infantil (n=89), de inicio juvenil (n=22) y de inicio en la edad adulta (n=1) (edad en el momento de la inclusión de 1 día a 66,5 años) tratados con asfotasa alfa, con

Página 560 de 739

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

un intervalo de duración del tratamiento de 1 día a 391,9 semanas [7,5 años]). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección (74 %). Se recibieron algunos casos clínicos de reacción anafilactoide de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

TABLA 1. REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HIPOFOSFATASA

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Nauseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Decoloración de la piel Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

- 1- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente
- 2- Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, atrofia, absceso, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, contusión, moratones, lipodistrofia [lipoatrofia o lipohipertrofia], induración, reacción, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calcificación, calor, hemorragia, celulitis, cicatriz, bultos, extravasación, exfoliación y vesículas en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 74 % de los pacientes en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y la mayoría (>99 %) se notificaron como no graves. En el marco del ensayo clínico, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de inyección la presentaron por primera vez dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento con asfotasa alfa, y algunos pacientes continuaron experimentando

reacciones en el lugar de inyección hasta 1 año o más después de iniciar el tratamiento con asfotasa alfa.

Un paciente abandonó el ensayo por hipersensibilidad en el lugar de inyección.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/febre, exantema, prurito, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos, taquicardia, tos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia (ver sección 4.4). Asimismo, se han recibido algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad que se asociaron a signos y síntomas de dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 109 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los estudios clínicos y con datos de anticuerpos post-basales disponibles, 97 pacientes (89,0 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de iniciar el tratamiento con Strensiq®. Entre esos 97 pacientes, 55 (56,7 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes en algún momento después del inicio. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad (ver sección 5.2). Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Algunos pacientes con positivo confirmado a anticuerpos contra el medicamento experimentaron reacciones en el lugar de inyección y/o hipersensibilidad; sin embargo, no se observó una tendencia coherente en la frecuencia de dichas reacciones a lo largo del tiempo entre los pacientes que alguna vez presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Para el reporte de eventos adversos o información de seguridad remítase a: Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com

Nuevas interacciones

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCION asfotasa alfa modificación en los ítems de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones

Página 564 de 739

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

adversas, interacciones y aprobación de inserto e ipp Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegados mediante radicado 20221281440.

Analizada la información allegada, la Sala considera que las modificaciones que el interesado solicita en el ítem de posología implican un cambio en la indicación dado que se amplía el grupo etario a mayores de 18 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado allegar información clínica que sustente el uso del producto de la referencia en esta población.

En cuanto a las modificaciones en contraindicaciones y advertencias, la Sala recomienda mantener el texto aprobado porque esta es una contraindicación absoluta y no relativa, como el interesado lo plantea en el texto.

Se le aclara al interesado que la solicitud es ampliación de indicaciones y no solo cambio de posología, por lo que debe realizar el trámite correspondiente.

3.5.2 STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCION INYECTABLE.

Expediente : 20106677
Radicado : 20221281442
Fecha : 30/12/2022
Interesado : ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: (Del Registro)

Strensiq® 100 mg/ml solución inyectable
Cada ml de solución contiene 100 mg de asfotasa alfa*.
Cada vial contiene 0,8 ml de solución y 80 mg de asfotasa alfa (100 mg/ml).

Forma farmacéutica: (Del Registro)
Solución inyectable

Página 565 de 739

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

Indicaciones: (Del Registro)

Strensiq (asfotasa alfa) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegado mediante radicado 20221281442
- IPP Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegado mediante radicado 20221281442

Nueva dosificación / grupo etario:

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana (ver sección 5.1). Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Dosis olvidada

Página 567 de 739

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

Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

- ❑ Poblaciones especiales
- ❑ Pacientes adultos
- ❑ Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico (ver secciones 5.1 y 5.2).
- ❑ Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes de edad avanzada, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Nuevas contraindicaciones:

4.3 Contraindicaciones

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Nuevas precauciones y advertencias:

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de asfotasa alfa y se pueden dar en pacientes que llevan más de 1 año en tratamiento. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria.

La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable (ver sección 4.3 contraindicaciones).

Reacción a la inyección

Página 569 de 739

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

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Cambiar el lugar de inyección puede ayudar a minimizar estas reacciones.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq® en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Lipodistrofia

Se ha notificado lipodistrofia localizada, incluida lipoatrofia y lipohipertrofia, en el lugar de inyección después de varios meses de tratamiento con asfotasa alfa en pacientes de los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Se aconseja a los pacientes seguir una técnica de inyección adecuada e ir cambiando los lugares de inyección (ver sección 4.2).

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente y la aparición de malformación de Arnold-Chiari, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq® y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes.

La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a asfotasa alfa y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales al inicio y periódicamente en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral. Ver sección 5.1.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento desproporcionado de peso. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio"

Nuevas reacciones adversas:

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad complementarios muestran exposición en 112 pacientes con HPP de inicio perinatal/infantil (n=89), de inicio juvenil (n=22) y de inicio en la edad adulta (n=1)

Página 571 de 739

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

(edad en el momento de la inclusión de 1 día a 66,5 años) tratados con asfotasa alfa, con un intervalo de duración del tratamiento de 1 día a 391,9 semanas [7,5 años]). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección (74 %). Se recibieron algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoideas Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Decoloración de la piel Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

- 1- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente
- 2- Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, atrofia, absceso, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, contusión, moratones, lipodistrofia [lipoatrofia o lipohipertrofia], induración, reacción, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calcificación, calor, hemorragia, celulitis, cicatriz, bultos, extravasación, exfoliación y vesículas en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 74 % de los pacientes en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y la mayoría (>99 %) se notificaron como no graves. En el marco del ensayo clínico, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de inyección la presentaron por primera vez dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento con asfotasa alfa, y algunos pacientes continuaron experimentando

Página 573 de 739

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

reacciones en el lugar de inyección hasta 1 año o más después de iniciar el tratamiento con asfotasa alfa.

Un paciente abandonó el ensayo por hipersensibilidad en el lugar de inyección.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, exantema, prurito, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos, taquicardia, tos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia (ver sección 4.4). Asimismo, se han recibido algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad que se asociaron a signos y síntomas de dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 109 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los estudios clínicos y con datos de anticuerpos post-basales disponibles, 97 pacientes (89,0 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de iniciar el tratamiento con Strensiq®. Entre esos 97 pacientes, 55 (56,7 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes en algún momento después del inicio. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad (ver sección 5.2). Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Algunos pacientes con positivo confirmado a anticuerpos contra el medicamento experimentaron reacciones en el lugar de inyección y/o hipersensibilidad; sin embargo, no se observó una tendencia coherente en la frecuencia de dichas reacciones a lo largo del tiempo entre los pacientes que alguna vez presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Página 574 de 739

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

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para el reporte de eventos adversos o información de seguridad remítase a:

Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com

Nuevas interacciones:

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCION INYECTABLE asfotasa alfa modificación en los ítems de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas,

interacciones y aprobación de inserto e ipp Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegados mediante radicado 20221281442.

Analizada la información allegada, la Sala considera que las modificaciones que el interesado solicita en el ítem de posología implican un cambio en la indicación dado que se amplía el grupo etario a mayores de 18 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado allegar información clínica que sustente el uso del producto de la referencia en esta población.

En cuanto a las modificaciones en contraindicaciones y advertencias, la Sala recomienda mantener el texto aprobado porque esta es una contraindicación absoluta y no relativa, como el interesado lo plantea en el texto.

Se le aclara al interesado que la solicitud es ampliación de indicaciones y no solo cambio de posología, por lo que debe realizar el trámite correspondiente.

3.5.3 ESPEROCT® 1000UI

Expediente : 20189841
Radicado : 20221278939
Fecha : 29/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII de coagulación glucoPEGilado (ADN recombinante), turoctocog alfa pegol.

Un mililitro de la solución contiene aproximadamente 250 UI de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

La potencia (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

Página 576 de 739

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

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278939
- IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278939

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa

Página 577 de 739

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

como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia

Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30–60	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante 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).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria.

En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al

Página 583 de 739

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

riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes

Página 584 de 739

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

específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente

Página 585 de 739

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

Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce*** **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221278939 se solicita:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278939**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278939**

Las modificaciones incluyen la adición de información derivada de reportes posmercado sobre la presencia de anticuerpos inhibidores en algunos pacientes, cambios menores en la redacción y retiro del texto "Pacientes sin tratamiento previo No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo".

Página 587 de 739

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

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278939**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278939**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Página 588 de 739

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

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20–40	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30–60	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia

Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto
---	--------	------	---

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:
 Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

Página 592 de 739

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

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Página 593 de 739

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

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria.

En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos

Página 595 de 739

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

inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235** * (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce** * **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la

inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: Inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

3.5.4 ESPEROCT® 1500UI

Expediente : 20187090
 Radicado : 20221278943
 Fecha : 29/12/2022
 Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1500 UI de factor VIII de coagulación glucoPEGilado (ADN recombinante), turoctocog alfa pegol.

Página 599 de 739

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

Un mililitro de la solución contiene aproximadamente 375 UI de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

La potencia (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278943
- IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278943

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la

Página 600 de 739

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

hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:
 Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede

ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En

Página 604 de 739

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

consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria. En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Página 607 de 739

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

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce*** **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: Inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221278943 se solicita:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278943**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278943**

Las modificaciones incluyen la adición de información derivada de reportes posmercado sobre la presencia de anticuerpos inhibidores en algunos

Página 610 de 739

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

pacientes, cambios menores en la redacción y retiro del texto "Pacientes sin tratamiento previo No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo".

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278943**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278943**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Página 611 de 739

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

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20–40	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hemato	30–60	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia

Página 612 de 739

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

ma			
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. s primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Página 615 de 739

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

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

le que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria. En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Página 618 de 739

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

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

iente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la

Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente

Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235** * (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce** * **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: Inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

3.5.5 ESPEROCT® 2000UI

Expediente : 20187198
Radicado : 20221278944
Fecha : 29/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de factor VIII de coagulación glucoPEGilado (ADN recombinante), turoctocog alfa pegol.

Un mililitro de la solución contiene aproximadamente 500 UI de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

La potencia (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278944
- IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278944

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:
 Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede

ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En

consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria. En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

Página 629 de 739

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

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Página 630 de 739

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

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce*** **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: Inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221278944 se solicita:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278944**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278944**

Las modificaciones incluyen la adición de información derivada de reportes posmercado sobre la presencia de anticuerpos inhibidores en algunos pacientes, cambios menores en la redacción y retiro del texto "Pacientes sin tratamiento"

Página 633 de 739

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

previo No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo”.

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278944**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278944**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20–40	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30–60	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia

Página 635 de 739

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

Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto
---	--------	------	---

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:
Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Página 639 de 739

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

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria. En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica

Página 641 de 739

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

insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235** * (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce** * **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la

inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: Inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

3.5.6 ESPEROCT® 3000UI

Expediente : 20187708
 Radicado : 20221278947
 Fecha : 29/12/2022
 Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 3000 UI de factor VIII de coagulación glucoPEGilado (ADN recombinante), turoctocog alfa pegol.

Página 645 de 739

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

Un mililitro de la solución contiene aproximadamente 750 UI de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

La potencia (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278947
- IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278947

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la

Página 646 de 739

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

hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:
 Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede

ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En

consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria. En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Página 653 de 739

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

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce*** **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221278947 se solicita:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278947**
- **IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278947**

Las modificaciones incluyen la adición de información derivada de reportes posmercado sobre la presencia de anticuerpos inhibidores en algunos pacientes, cambios menores en la redacción y retiro del texto "Pacientes sin

tratamiento previo No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo”.

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278947
- IPP Versión CCDS V 9.0 allegado mediante radicado 20221278947

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Página 657 de 739

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

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por dl o porcentaje de la normalidad). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar de manera individual para una óptima eficacia clínica.

Tabla 1 Guía para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20–40	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30–60	12–24	Hasta que se resuelva la hemorragia

Página 658 de 739

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

Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que se resuelva la amenaza. Considerar continuar el tratamiento para mantener una actividad adecuada del factor VIII (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto
---	--------	------	---

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse de forma individual teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que la actividad del factor VIII debe mantenerse en o por encima del nivel de referencia.

Tabla 2 Guía para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluyendo las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o inyecciones repetitivas cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía para lograr actividad del factor VIII dentro del intervalo objetivo Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo objetivo.	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:
Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. El esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50– 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, administrada dos veces a la semana.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con su médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales se cuantifican en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, es posible desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. En consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece consistentemente baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener ser monitoreados meticulosamente por el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar análisis para detectar la presencia de inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes se debe hacer bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente

A partir de los informes posteriores a la comercialización, se ha reportado una disminución en la actividad del factor VIII en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII en pacientes tratados previamente. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al momento del cambio.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Página 662 de 739

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

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones mencionadas son válidas tanto para los adultos como para los niños.

Respuesta al tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

En algunos pacientes sin tratamiento previo, se ha observado una disminución en la recuperación progresiva del factor VIII, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La disminución en la recuperación progresiva del factor VIII se presentó después de algunas exposiciones a Esperoct® y generalmente fue transitoria. En todos los pacientes, se observó una disminución de la recuperación progresiva con un aumento de los títulos IgG anti-PEG en los pacientes sin tratamiento previo, sin inhibidores contra el factor VIII. Se recomienda monitorear a los pacientes sin tratamiento previo, incluyendo la monitorización de la actividad del factor VIII.

Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Información sobre fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se sabe si Esperoct® puede afectar la fertilidad.

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay información disponible.

Embarazo

Debido a la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de embarazo. En consecuencia, se deben evaluar los beneficios de usar Esperoct® durante el embarazo con respecto al riesgo para la madre y el bebé; el producto solamente debería utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Las consideraciones teóricas indicarían que los productos de factor VIII podría pasar a la leche humana, pero teniendo en cuenta la escasa incidencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de Esperoct® durante el periodo de lactancia. Por lo tanto, Esperoct® solo se debe utilizar durante el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con Esperoct®.

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluyendo el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica

Página 664 de 739

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

insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII endógeno <1 %) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Debido a que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones: 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 es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sarpullido	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235** * (0.4%)	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del nivel del factor de coagulación VIII	N/A	Se desconoce** * **

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de infusión, eritema en el lugar de la

inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) corresponde a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o que han tenido anticuerpos inhibidores comprobados contra el factor VIII, sin importar el número de días de exposición.

**** Los pacientes con inhibidores del factor VIII confirmados se identificaron por un resultado inicial en la prueba de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

***** Basado en informes posteriores a la comercialización.

Pacientes sin tratamiento previo:

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en 81 sujetos únicos se enumeran en la tabla 4. En la siguiente tabla, se presentan las categorías de reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Término preferente</u>	<u>Frecuencia %</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Sarpullido</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>1/81 (1,2 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en la zona de la inyección*</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Hipersensibilidad al fármaco</u>	<u>2/81 (2,5 %)</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>	<u>Inhibición del factor VIII**</u>	<u>21/70 (30,0 %)</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* cubre los términos preferentes: Inflamación en la zona de la inyección y hematoma en la zona de punción del vaso

** cubre a los pacientes con Inhibidores del factor VIII confirmados en pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición)

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 ALDURAZYME ®

Expediente : 19961931
 Radicado : 20221265662
 Fecha : 19/12/2022
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 2,9 mg de Laronidasa en un volumen extraíble de 5,0 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Página 668 de 739

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

Indicaciones:

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión.

En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de re administrar Aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. Se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse

especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión (ver REACCIONES ADVERSAS). Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con Aldurazyme comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anticuerpos al Aldurazyme. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con Aldurazyme sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Riesgo de anafilaxia.

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida en algunos pacientes durante las infusiones con aldurazyme®. Por lo tanto, cuando se administra aldurazyme®, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional advertencias y precauciones de empleo reacciones de hipersensibilidad/riesgo de anafilaxia pacientes tratados con aldurazyme® pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. hipersensibilidad/riesgo de anafilaxia pacientes tratados con aldurazyme® pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión.

En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. Se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de aldurazyme® parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de aldurazyme®.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión. Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas.

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con aldurazyme® comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anticuerpos al aldurazyme®. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada
No se han realizado estudios con aldurazyme® sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Nuevas precauciones:

Interacciones interacciones medicamentosas no se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro. Medicamento/alimentos no se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas en ausencia de estudios de compatibilidad, aldurazyme® no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión. Ensayos de laboratorio para el producto no se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad no se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de aldurazyme®.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras).

Embarazo se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de aldurazyme®. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, aldurazyme® debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento nada especificado. Lactancia no se sabe si aldurazyme® se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche

humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra aldurazyme® a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico en general, la seguridad y eficacia del tratamiento de aldurazyme® administrado a 0,58 mg/kg (100 u/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de aldurazyme® se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con mps i, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme® en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos. Uso geriátrico los estudios clínicos de Aldurazyme® no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/ Alimentos

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto

No se especifica ninguno.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas al Medicamento

En el Estudio Fase 3 doble ciego, controlado por placebo y de extensión de etiqueta abierta, de 45 pacientes que recibieron tratamiento con Aldurazyme hasta por 208 semanas, las reacciones adversas (RAs) más frecuentes reportadas se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas más frecuentes en los estudios Fase 3 doble ciego controlado con placebo y de extensión de etiqueta abierta.

Clase de sistema de órganos	Descripción del evento (término MedDRA Preferido)	Pacientes N=45 (Porcentaje)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	5 (11%)
	Náusea	5 (11%)
Desórdenes gastrointestinales	Vómitos	4 (9%)
	Dolor Abdominal	3 (7%)
	Diarrea	2 (4%)
	Artralgia	7 (16%)
Desórdenes de los tejidos <u>musculo-esqueléticos</u> y conectivos		
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	8 (18%)
	Rash	11 (24%)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Prurito	3 (7%)
	Urticaria	2 (4%)
	Rubor	7 (16%)
Desórdenes vasculares		
	Hipertensión	2 (4%)

En un estudio de etiqueta abierta en 20 pacientes de 5 años de edad o menores tratados durante hasta por 52 semanas, las RAs informadas más comúnmente (>1 pt/5%) fueron: pirexia (35%), escalofríos (20%), y taquicardia, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno (10% cada una). Además, las RAs informadas más frecuentemente en el estudio Fase 1/2 de etiqueta abierta sobre 10 pacientes tratados hasta por 3 años, incluyeron angioedema, que ocurrió en 3 de cada 10 pacientes.

La mayoría de los eventos adversos relacionados en los estudios clínicos fueron reacciones asociadas a la infusión (RAIs) de severidad de leve a moderada. Las RAIs fueron reportadas en 24 de 45 pacientes (53%) durante el tratamiento con Aldurazyme en los estudios Fase 3, y 7 de 20 pacientes (35%) en el estudio Fase 2. Con el tiempo la frecuencia disminuyó. La mayoría de las RAIs, que requirieron intervención fueron manejadas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo temporalmente la infusión, y/o administrando antipiréticos y/o antihistamínicos.

En los estudios Fase 3 las RAIs más frecuentemente reportadas fueron salpullido, rubor, dolor de cabeza, pirexia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos, y en el estudio de

Página 674 de 739

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

Fase 2 fueron pirexia, escalofríos, aumento de la presión sanguínea, saturación de oxígeno disminuida y taquicardia. En general, las RAls reportados en el período post-comercialización fueron similares en naturaleza a aquellos observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio Fase 4 de 26 semanas en 33 pacientes con MPS I para evaluar la farmacodinamia y la seguridad de la dosis de rótulo de 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana y tres regímenes diferentes de Aldurazyme: 1,2 mg/kg (200 U/kg) semanalmente; 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg) cada 2 semanas. El grupo de la dosis de acuerdo al rótulo presentó el menor número de pacientes que experimentaron RADs y RAls, aunque el número de pacientes con RADs y RAls fue similar a través de todos los grupos de dosis. En general, el tipo de RAls fue similar a aquellos observados en los otros estudios clínicos.

Reacciones adversas serias al medicamento

En el estudio Fase 3 de extensión de etiqueta abierta, un único paciente con una obstrucción preexistente de las vías aéreas experimentó una reacción anafiláctica severa 3 horas después del comienzo de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento), consistente en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. Este paciente resultó ser IgE positivo. Además, un paciente de 3 años, severamente afectado, tratado con producto comercial experimentó una reacción anafiláctica y paro respiratorio. Ambos pacientes discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme.

Reacciones adversas al medicamento post- comercialización

Adicionalmente a las reacciones a la infusión informadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones a la infusión fueron reportadas por pacientes durante el uso post-comercialización de Aldurazyme: tos, disnea, saturación de oxígeno disminuida/hipoxia, sensación de frío, taquipnea, cianosis y manifestaciones de angioedema tales como edema facial. RADs adicionales han incluido reportes de broncoespasmo serio asociado a la infusión que requirió tratamiento con epinefrina, corticosteroides y/o terapia de oxígeno. Algunos pacientes fueron re-administrados con Aldurazyme exitosamente.

Otras reacciones a la infusión fueron reportadas en pacientes durante el uso post-comercialización las cuales incluyen: palidez, fatiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensación de calor, y sensación de frío. Hubo un pequeño número de reportes de

extravasación en pacientes tratados con Aldurazyme. No hubo reportes de necrosis tisular asociada con la extravasación.

Inmunogenia

Durante los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos IgG a Aldurazyme. La presencia de niveles de IgG elevados ha sido asociada a la reducción variable de los GAG urinarios. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos a Aldurazyme, así como el potencial de una neutralización in vitro del producto.

Globalmente, un pequeño número de pacientes resultaron positivos para IgE, uno de los cuales experimentó una reacción anafiláctica severa con urticaria y obstrucción de las vías aéreas.

Estos pacientes IgE positivos discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme. La detección de anticuerpos IgE fue raramente informada durante los estudios clínicos y su significado no ha sido establecido.

Vía de administración: Infusión Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

POSOLOGÍA

El régimen de dosis recomendado para ALDURAZYME® es 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrado una vez a la semana como infusión intravenosa.

Se recomienda pretratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes del inicio de la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO-Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia).

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El volumen total de la infusión es determinado por el peso corporal del paciente y debe ser administrado durante aproximadamente 3 a 4 horas. Los pacientes con un peso corporal de 20 kg o menos deben recibir un volumen total de 100 ml. Los pacientes con un peso superior de 20 kg deben recibir un volumen total de 250 ml.

La velocidad inicial de infusión, de 10 µg/kg/h, puede aumentarse gradualmente cada 15 minutos durante la primera hora, según la tolerancia del paciente, hasta lograr una velocidad máxima de infusión de 200 µg/kg/h. La velocidad máxima se mantiene luego por el resto de la infusión (de 2 a 3 horas).

La velocidad inicial de infusión de Aldurazyme de 2 U/kg/hora puede ser aumentada incrementalmente cada 15 minutos, en función de su tolerancia, hasta un máximo de 43 U/kg/hora. El volumen total de administración debe ser infundido en aproximadamente 3-4 horas. En términos generales, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme en pacientes pediátricos, administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana, es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años no ha sido establecida. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 68742 Basado en FDA label and CCDS 2011-12-28, REV ABRIL/2014, allegado mediante radicado 20221265662
- IPP Versión 68742 Basado en FDA label and CCDS 2011-12-28, REV ABRIL/2014, allegado mediante radicado 20221265662

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

Página 677 de 739

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

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

3.6.2 NovoSeven® RT 1 mg

Expediente : 20021985
Radicado : 20221285294
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/mL después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

Página 678 de 739

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

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, o a cualquiera de los excipientes, o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones y advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de periparto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven® RT.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes

tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Novoseven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Novoseven® RT.

Interacciones:

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de

Página 680 de 739

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

regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII. No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Reacciones adversas:

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase. La frecuencia se calcula en función de los episodios del tratamiento.:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT.
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad
- Frecuencia desconocida
- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

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

- Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

- Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

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

- Rash ó Erupciones cutáneas (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)
- Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

- Rubefacción
- Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

- Disminución de la respuesta a la terapia*
- Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Incremento de productos de degradación de fibrina
- Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada.

Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash ó erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Formación de anticuerpos de inhibición

En experiencia post-marketing y clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII.

Eventos Tromboembólicos: arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 1) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 2) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas.

Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por

inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anestesistas, especialistas en cuidados críticos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual. Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	X

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285294
- IPP CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285294

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión considera que el interesado debe ajustarse al concepto previo, numeral 3.4.2.1 de la presente Acta.

Revisado el PGR versión 7.1 del producto NovoSeven se requiere: En las actividades de rutina se mencionan formularios de seguimiento para los riesgos identificados y los riesgos potenciales, se solicita allegar dicho material en idioma español y cómo se aplicarían en Colombia. De lo contrario allegar un oficio justificando el por qué no se sometieron dichos documentos.

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

3.6.3 GlucaGen® 1 mg

Expediente : 208565
Radicado : 20221284438
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Un vial contiene 1 mg de glucagón como clorhidrato, equivalente a 1 mg (1 UI) glucagón/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvos para reconstituir

Indicaciones:

Indicación terapéutica

GlucaGen® está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas severas, las cuales pueden presentarse en el tratamiento con insulina en niños y adultos con diabetes mellitus.

Indicación diagnóstica

GlucaGen® está indicado para la inhibición de la motilidad en los exámenes del tracto gastrointestinal en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Feocromocitoma.

Precauciones y advertencias:

Página 689 de 739

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

Debido a la inestabilidad de la solución de GlucaGen®, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución y no debe administrarse como infusión intravenosa.

Indicación terapéutica

Se debe administrar carbohidratos orales para restaurar el glucógeno hepático a fin de prevenir la recaída de la hipoglucemia, cuando el paciente ha respondido al tratamiento.

El glucagón no tendrá eficacia en los pacientes cuyo glucógeno hepático haya sido agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayuno durante un periodo prolongado, o sufre de insuficiencia suprarrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol.

El glucagón, a diferencia de la adrenalina, no tiene ningún efecto sobre la fosforilasa muscular y, por lo tanto, no contribuye en la transferencia de carbohidratos de los depósitos mucho más grandes de glucógeno que se encuentran presentes en el músculo esquelético.

Indicación diagnóstica

Las personas a las que se les ha administrado glucagón en relación con procedimientos diagnósticos pueden experimentar malestar, en particular si han estado ayunando. En estas situaciones se ha reportado náusea, hipoglucemia, y cambios en la presión arterial. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se debe administrar carbohidratos orales a los pacientes que hayan estado en ayuno, cuando esto sea compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. Si se necesita ayuno después del examen o en caso de hipoglucemia severa, es posible que sea necesario administrar glucosa por vía intravenosa.

GlucaGen® puede aumentar la demanda de oxígeno en el miocardio, la presión arterial y el pulso. Monitoree a los pacientes con cardiopatía durante el uso de GlucaGen® como ayuda diagnóstica y trate cuando corresponda. GlucaGen® puede causar hipoglucemia de corto plazo en los pacientes con diabetes mellitus cuando se usa como ayuda diagnóstica. Monitoree a los pacientes con diabetes por cambios en los niveles de glucosa en sangre durante su uso y trate cuando corresponda.

Se debe tener precaución en los pacientes con glucagonoma cuando se usa como ayuda diagnóstica.

Página 690 de 739

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

Indicaciones terapéuticas y diagnósticas

El glucagón reacciona de manera antagonista contra la insulina; se debe tener precaución cuando se use GlucaGen® en pacientes con insulinoma.

El glucagón estimula la liberación de catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede provocar que el tumor libere grandes cantidades de catecolaminas, lo cual causará una reacción hipertensiva aguda.

Efecto sobre la capacidad para operar maquinaria

Después de un evento hipoglucémico, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada. El paciente no debe conducir ni operar maquinaria después de un evento hipoglucémico.

Se ha reportado hipoglucemia en raras ocasiones después de procedimientos diagnósticos. Por lo tanto, el paciente debe evitar conducir un vehículo hasta después de que haya comido.

Información relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios con GlucaGen® en la reproducción animal. Los estudios en ratas han mostrado que el glucagón no afecta la fertilidad.

Mujeres en edad fértil/ contracepción en hombres y mujeres.

Embarazo

El glucagón no atraviesa la barrera placentaria. Se ha informado del uso de glucagón en mujeres embarazadas con diabetes y no se conocen efectos perjudiciales relacionados con el curso del embarazo y la salud del no nacido y el neonato. GlucaGen® puede usarse durante el embarazo.

Lactancia

El glucagón es eliminado del torrente sanguíneo muy rápidamente (principalmente por el hígado) ($T_{1/2} = 3-6$ min.); por lo tanto, se espera que la cantidad excretada en la leche de las madres lactantes después del tratamiento de reacciones hipoglucémicas severas sea extremadamente pequeña.

Debido a que el glucagón se degrada en el tracto digestivo y no puede ser absorbido en su forma intacta, no ejercerá ningún efecto metabólico en el niño. GlucaGen® puede usarse durante la lactancia.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

- Insulina: Reacciona de manera antagónica contra el glucagón.
- Indometacina: El glucagón puede perder su capacidad para elevar la glucosa en sangre o de forma paradójica puede incluso producir hipoglucemia.
- Warfarina: El glucagón puede incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina.
- Betabloqueadores: Se debe esperar que los pacientes que toman betabloqueadores presenten un mayor aumento tanto en el pulso como en la presión arterial, aumento el cual será pasajero debido a la corta vida media del glucagón. El aumento en la presión arterial y el ritmo cardíaco puede necesitar de terapia en los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

No se conocen las interacciones entre GlucaGen® y otros medicamentos cuando se utiliza GlucaGen® para las indicaciones aprobadas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas severas son muy raras, aunque ocasionalmente puede presentarse náusea, vómito y dolor abdominal. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas, como 'muy raras' (menos de 1 caso por cada 10.000 pacientes).

Se ha reportado hipoglucemia/ coma hipoglucémico cuando se usa en la indicación diagnóstica, especialmente en los pacientes que han ayunado. Eventos cardiovasculares adversos, como taquicardia y cambios en la presión arterial han sido reportados únicamente cuando se usa GlucaGen® como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

RAM de los estudios clínicos

No aplica.

Página 692 de 739

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

RAM de fuentes posmercado

No aplica.

RAM de los estudios clínicos y las fuentes posmercado

A continuación, se presenta la frecuencia de los efectos no deseados considerados relacionados al tratamiento con GlucaGen® durante los estudios clínicos y/o la vigilancia posmercado. Los efectos no deseados que no se han observado en los estudios clínicos, pero que han sido reportados de manera espontánea, se presentan como 'muy raros'. Durante el uso comercial, el reporte de reacciones adversas al medicamento es muy raro (< 1/10.000). Sin embargo, la experiencia posmercado está sujeta a una tasa inferior de reportes y esta tasa de reportes debe interpretarse teniendo esto en cuenta.

Indicación terapéutica

SOC, System Organ Classes, por sus siglas en Inglés	Incidencia en el paciente	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Muy rara < 1/10.000	Reacciones de hipersensibilidad Incluyendo reacción anafiláctica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10 Poco frecuente ≥ 1/1.000 a < 1/100 Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Náusea Vómito Dolor abdominal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Desconocida (no es posible calcularla con los datos disponibles).	Reacción en el sitio de inyección

Indicación diagnóstica

SOC, System Organ Classes, por sus siglas en Inglés	Incidencia en el paciente	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Muy rara < 1/10.000	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente \geq 1/1.000 a < 1/100	Hipoglucemia* ¹ Coma hipoglucémico
	Muy rara < 1/10.000	
Trastornos cardíacos	Muy rara < 1/10.000	Taquicardia* ²
Trastornos vasculares	Muy rara < 1/10.000 Muy rara < 1/10.000	Hipotensión* ² Hipertensión* ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuente \geq 1/100 a < 1/10	Náusea
	Poco frecuente \geq 1/1.000 a < 1/100	Vómito
	Rara \geq 1/10.000 a < 1/1.000	Dolor abdominal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Desconocida (no es posible calcularla con los datos disponibles).	Reacción en el sitio de inyección

*1 Después del procedimiento diagnóstico esto podría ser más pronunciado en los pacientes que han ayunado, (vea la sección 4.3).

*2 Eventos cardiovasculares adversos han sido reportados únicamente cuando se usa GlucaGen® como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

Vía de administración: Uso subcutáneo (SC), intramuscular (IM), intravenoso (IV).

Dosificación y Grupo etario:

Indicación terapéutica (hipoglucemia severa):

Posología para pacientes adultos: Administre 1 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años de edad): GlucaGen® puede utilizarse para el tratamiento de la hipoglucemia severa en niños y adolescentes. Dosis para pacientes pediátricos:

Administre 1 mg (niños de más de 25 kg o más de 6-8 años de edad) o 0,5 mg (niños de menos de 25 kg o menos de 6-8 años de edad).

Adultos mayores (\geq 65 años de edad): GlucaGen® puede usarse en pacientes adultos mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Indicaciones diagnósticas (Inhibición de la motilidad gastrointestinal):

Posología para pacientes adultos:

La dosis diagnóstica para la relajación del estómago, el bulbo duodenal, el duodeno y el intestino delgado es 0,2–0,5 mg administrados mediante inyección intravenosa, o 1 mg administrado por vía intramuscular; la dosis para relajar el colón es 0,5–0,75 mg por vía intravenosa o 1–2 mg por vía intramuscular.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de GlucaGen® para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en niños y adolescentes. No existen datos disponibles.

Adultos mayores (\geq 65 años de edad): GlucaGen® puede usarse en pacientes adultos mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en STF 2015, allegado mediante radicado 20221284438
- IPP CCDS V 16.0, allegado mediante radicado 20221284438

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir los siguientes cambios:

-En el ítem de advertencias cambiar la palabra “hipoglicemia” por “hiperglicemia” cuando hace alusión en pacientes diabéticos cuando se utiliza este producto como ayuda diagnóstica

-En el ítem de contraindicaciones debe mantener “glucagonoma”

Ajustar inserto e IPP a estas modificaciones.

Así mismo, se solicita allegar PGR.

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

3.6.4 LACTEOL® FORT SOBRES

Expediente : 19959451
Radicado : 20221283557
Fecha : 30/12/2022
Interesado : ADARE PHARMACEUTICALS SAS.

Composición:

Lactobacillus LB (Lactobacillus fermentum y Lactobacillus delbrueckii) 10.000 millones

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones:

- Disbacteriosis intestinal.
- Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, el curso de la acción debe ser reevaluado y la necesidad de rehidratación por vía oral o por vía intravenosa debe ser considerada
- Este medicamento contiene lactosa. Su uso no se recomienda en pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).
- Los pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca no deben tomar LACTEOL® FORT 340 mg Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Reacciones adversas:

Página 697 de 739

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

Adultos y niños mayores de 6 años: 1 a 2 sobres por día. El primer día se puede aumentar a 3 sobres.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos y niños mayores de 6 años: 1 a 2 sobres por día. El primer día se puede aumentar a 3 sobres.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegado mediante radicado 20221283557
- IPP, allegado mediante radicado 20221283557

CONCEPTO: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de evaluación farmacológica, Inserto e información para prescribir (IPP) allegados mediante radicado 20221283557 del producto LACTEOL® FORT SOBRES, principio activo *Lactobacillus LB (Lactobacillus fermentum y Lactobacillus delbrueckii 10.000 millones)* con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

Como soporte presenta resúmenes de 8 estudios clínicos con insuficiente calidad metodológica, muchos de ellos comparados con placebo en pacientes con diarrea

Página 698 de 739

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

de distintas etiologías. Por lo anterior, la Sala requiere al interesado para que allegue estudios clínicos adicionales con comparadores, mayor casuística y metodología adecuada que permita establecer a la luz del estado del arte la seguridad y eficacia del producto en las indicaciones:

- Disbacteriosis intestinal.
- Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

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

3.6.5 LACTEOL® FORT 170 mg CÁPSULAS

Expediente : 19959454
Radicado : 20221283456
Fecha : 30/12/2022
Interesado : AULEN PHARMA S.A.

Composición:

Lactobacillus LB (Lactobacillus fermentum y Lactobacillus delbrueckii) 5.000 millones

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Disbacteriosis intestinal.
- Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Contraindicaciones:

Página 699 de 739

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

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, el curso de la acción debe ser reevaluado y la necesidad de rehidratación por vía oral o por vía intravenosa debe ser considerada.
- Este medicamento contiene lactosa. Su uso no se recomienda en pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras)
- Los pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca no deben tomar LACTEOL® FORT 170 mg Cápsula.
- Los pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca no deben tomar LACTEOL® FORT 170 mg Cápsula.
- Debido al riesgo de dificultad para tragar, no utilice cápsulas en niños menores de 6 años.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Reacciones adversas:

- Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad
- Reacciones alérgicas
- Urticaria (ronchas)
- Eritema nodoso

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos y niños mayores de 6 años: 2 a 4 capsulas por día.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegado mediante radicado 20221283456
- IPP, allegado mediante radicado 20221283456

CONCEPTO: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de evaluación farmacológica, Inserto e información para prescribir (IPP) allegados mediante radicado 20221283456 del producto LACTEOL® FORT 170 mg CÁPSULAS, con principio *Lactobacillus LB (Lactobacillus fermentum y Lactobacillus delbrueckii)* 5.000 millones con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

Como soporte presenta resúmenes de 8 estudios clínicos con insuficiente calidad metodológica, muchos de ellos comparados con placebo en pacientes con diarrea de distintas etiologías. Por lo anterior, la Sala requiere al interesado para que allegue estudios clínicos adicionales con comparadores, mayor casuística y metodología adecuada que permita establecer a la luz del estado del arte la seguridad y eficacia del producto en las indicaciones:

- Disbacteriosis intestinal.
- Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Página 701 de 739

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

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

3.6.6 NOVOSEVEN® RT 2 mg

Expediente : 20015482
Radicado : 20221285296
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.

Página 702 de 739

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

- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, o a cualquiera de los excipientes, o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones y advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de periparto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven® RT.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo

Página 703 de 739

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

(proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas.

En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos. Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® RT.

Interacciones:

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce. El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos

Página 704 de 739

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

también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII. No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Reacciones adversas:

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase. La frecuencia se calcula en función de los episodios del tratamiento:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorios relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT.
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

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

- Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos)

incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

- Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

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

- Rash ó Erupciones cutáneas (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)
- Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

- Rubefacción
- Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

- Disminución de la respuesta a la terapia*
- Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Incremento de productos de degradación de fibrina
- Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada. Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash ó erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Formación de anticuerpos de inhibición

Página 707 de 739

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

En experiencia post-marketing y clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII.

Eventos Tromboembólicos: arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 1) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 2) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia.

La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anestesistas, especialistas en cuidados críticos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual. Se recomienda

que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	X

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285296
- IPP CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285296

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto previo, numeral 3.4.2.2 de la presente Acta.

Revisado el PGR versión 7.1 del producto NovoSeven se requiere:

En las actividades de rutina se mencionan formularios de seguimiento para los riesgos identificados y los riesgos potenciales, se solicita allegar dicho material en idioma español y cómo se aplicarían en Colombia. De lo contrario allegar un oficio justificando el por qué no se sometieron dichos documentos.

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

3.6.7 NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 20221284594
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial de 250 mcg/0,5 mL contiene Romiplostim 375 mcg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de E. coli.

Precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reparición de trombocitopenia y hemorragia, tras la finalización del tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de severidad que la que

Página 713 de 739

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

estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deben ser estrictamente monitoreados a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser tratados medicamente para evitar hemorragias tras la suspensión del tratamiento con Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento.

Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpa el tratamiento con Nplate y considere efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos

Página 714 de 739

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

trombóticas/tromboembólicas observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) existente Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre tromboyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes adultos con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de la respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos

Página 715 de 739

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

de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate (ver las secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO).

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

PRECAUCIONES

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad perinatal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El odds ratio para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor $p = 0,0018$).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

Página 717 de 739

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

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO (ver la sección ADVERTENCIAS: Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) existente).

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos sobre los ensayos de laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio.

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:

Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. Entre las

Página 718 de 739

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

reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes $\geq 5\%$ superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con PTI.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia Trombocitosis Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Frecuente Frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Dispepsia	Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Dolor en las extremidades Mialgia Dolor musculoesquelético ^a	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Parestesia	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia Eritromelalgia	Frecuente Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por términos preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de adultos con PTI.

Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. a Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.

+ Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematopoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA. La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia (ver las secciones

ADVERTENCIAS: Reparición de trombocitopenia y hemorragia, tras la finalización del tratamiento y Aumento de la reticulina en la médula ósea).

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia $\geq 5\%$ superior en los pacientes en el grupo de romiplostim ($n = 84$) versus el grupo de placebo ($n = 41$) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

El perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la PTI. Las siguientes reacciones adversas adicionales (con una incidencia de al menos 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con PTI de hasta 12 meses de duración: bronquitis, sinusitis y vómitos. Las reacciones adversas de

Página 720 de 739

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

trombocitosis tuvieron una incidencia del 2% en adultos con PTI de hasta 12 meses de duración.

Pacientes pediátricos:

La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim (de cualquiera de los grupos de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección de las vías Respiratorias Superiores Rinitis Faringitis Conjuntivitis Infección en los Oídos Gastroenteritis Sinusitis	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Tos Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Abdominal Superior Diarrea	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción Púrpura Urticaria	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pirexia Inflamación Periférica	Muy frecuente Frecuente
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de pacientes pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim-

placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.1 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

La trombocitosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombocitosis grado ≥ 3 o seria. En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes $\geq 25\%$ en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaríngeo (25,4%).

Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:

En dos estudios pivotaes fase 3 sobre PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos (\geq grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En dichos estudios de fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:

En el estudio pediátrico fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 a percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la Tabla ajuste de dosis para pacientes adultos (Tabla 1) o la Tabla ajuste de dosis para pacientes pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para ajuste de dosis en adultos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10 ⁹ /L.	Cada 2 semanas
> 400	<p>No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. ▪ Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente. 	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la respuesta a Nplate.		

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10 ⁹ /L. <ul style="list-style-type: none"> • Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. • Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente. 	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la respuesta a Nplate.		

Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

Dosis del paciente	<p>Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg</p> <p>Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis del paciente es ≥ 23 mcg	<p>Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana)</p>
Si la dosis del paciente es < 23 mcg	<p>La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana)</p>
Ejemplo	<p>Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim.</p> <p>Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL.</p>

Discontinuación del tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia (ver las secciones ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti- D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución), se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim

reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del vial y reconstitución de los viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido total de romiplostim por vial	Volumen de agua estéril para inyección	Producto administrable y volumen	Concentración final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL =	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL

Dilución (necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN), se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones durante la administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución). Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea (ver las secciones ADVERTENCIAS y SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO).

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 7 octubre de 2019, allegado mediante radicado 20221284594
- IPP Versión 7 octubre de 2019, allegado mediante radicado 20221284594

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

Página 731 de 739

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

Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Revisado el PGR versión 6.0 para el producto Nplate® 250 mcg/0,5 mL se solicita:

1. Allegar el resumen del plan de gestión de riesgos (PGR), con la misma información reportada en los riesgos identificados, importantes e información faltante, de acuerdo al artículo 10 de la Resolución 213 del 2022.
2. Allegue el material informativo o educativo para los profesionales de la salud en donde se capacita en la manipulación, reconstitución, dilución (si es necesario) y Procedimientos para la administración del medicamento como medida de minimización de riesgo de los errores de medicación. La cual debe estar en idioma español.

3.6.8 TRUMENBA®

Expediente : 20114308
Radicado : 20221285485
Fecha : 30/12/2022
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene: MnB rLP2086 subfamilia A 60 µg MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

TRUMENBA está indicado para individuos de 10 años de edad o mayores para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis del serogrupo B.

Página 732 de 739

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Reacción
- Alérgica severa (p. ej., anafilaxia) después de cualquier dosis previa de TRUMENBA o a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna. No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, TRUMENBA se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.

Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a TRUMENBA.

Interacciones:

TRUMENBA se puede administrar de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: Vacuna de Toxoide Diftérico de dosis Reducida, de Toxoide Tetánico, de Tos Ferina Acelular y Antipoliomielítica Inactivada (dTaP- IPV), vacuna Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (HPV4), Vacuna Meningocócica conjugada de los Serogrupos A, C, Y, W (MnACWY) y Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico de dosis Reducida y de Tos Ferina Acelular Absorbida (Tdap).

No se debe mezclar TRUMENBA con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente debido al tratamiento con inmunosupresores (incluidos irradiación, corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes y agentes citotóxicos) puede que no desarrollen una respuesta óptima a la inmunización activa con TRUMENBA.

Reacciones adversas:

Se investigó la seguridad de TRUMENBA en 11 estudios clínicos finalizados en los que se inscribieron más de alrededor de 23000 sujetos, de los cuales aproximadamente 17000 recibieron al menos una dosis de TRUMENBA ya sea administrada sola o de manera concomitante con una vacuna autorizada, y más de 6000 sujetos de control recibieron ya sea solución salina sola, una vacuna autorizada sola o solución salina junto con una vacuna autorizada.

Las reacciones adversas que se informaron en los estudios clínicos se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden descendiente de gravedad.

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y Frecuencias Numéricas Enumeradas en orden de Frecuencia Descendente dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	67,13
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	23,74
	Diarrea	19,55
	Vómitos	6,89
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	37,71
	Artralgia	33,25
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la	92,63
	Fatiga	65,52

	Escalofríos	36,26
	Induración en el lugar inyección	27,36
	Eritema en el lugar inyección	24,05
	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (pirexia)	9,79

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Cronograma de dos dosis: administrar 0,5 mL al mes 0 y la segunda 6 meses después.

Cronograma de tres dosis: administrar 2 dosis de 0,5 mL cada una con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad ni la eficacia de TRUMENBA en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos

No se estudió TRUMENBA en ancianos mayores de 65 años de edad.

Método de Administración

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto basado en CDSv8.0_27Ago2020_v1.0, allegado mediante radicado 20221285485
- IPP basado en CDSv8.0_27Ago2020_v1.0, allegado mediante radicado 20221285485

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos en la modalidad importar y vender, y aprobación de información de inserto e IPP basados en CDSv8.0_27Ago2020_v1.0, allegados mediante radicado 20221285485, para el producto TRUMENBA®, principios activos MnB rLP2086 subfamilia A 60 µg y MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg, en la indicación: TRUMENBA está indicado para individuos de 10 años de edad o mayores para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis del serogrupo B.

Como soporte clínico de seguridad y eficacia allegan los mismos estudios que supportaron la autorización inicial: Estudio B1971014 y Estudio B1971042.

La Sala recomienda al interesado incluir los siguientes textos en el inserto y la IPP:

-En el numeral 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Administración: Personas con deficiencias congénitas en el complemento (por ejemplo, deficiencias en C5 o C3) y personas que estén recibiendo tratamientos que inhiban la activación

Página 736 de 739

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

del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de serogrupo B, incluso si desarrollan anticuerpos tras la vacunación con Trumenba.

-En el numeral 4.8 Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas - Frecuencia no conocida*

* Notificadas durante la experiencia poscomercialización. Dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, la frecuencia no se puede determinar y se considera no conocida.

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

Siendo las 16:00 del 12 de Diciembre de 2023, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

Página 737 de 739

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

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

**DANAIDA ERIKA SANDOVAL
PEÑA**
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
27 AL 30 NOVIEMBRE DE 2023
1 DE DICIEMBRE DE 2023
12 DE DICIEMBRE DE 2023

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

NAYIVE RODRÍQUEZ RODRÍGUEZ
Miembro SEMNNIMB (E)
21 DE NOVIEMBRE DE 2023

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN
MADRIGAL
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB