



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 12 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 05, 06, 07, 08 Y 09 DE SEPTIEMBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

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

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. GIVLAARI ®189 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20211712
Radicado : 20211192224 / 2021127416 / 20211258075
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Celnova Pharma Colombia S.A.S

Composición:

Cada ml de solución contiene givosirán sódico equivalente a 189 mg de givosirán.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

GIVLAARI® está indicado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia) al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección Fórmula Cualitativa-cuantitativa.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con subtipos de PHA distintos de la porfiria intermitente aguda (PIA)

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con subtipos de PHA distintos de la PIA (Coproporfiria hereditaria [CPH], porfiria variegata [PV] y porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa [PDA]) son limitados (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de valorar el riesgo-beneficio en estos subtipos poco frecuentes de PHA.

Reacción anafiláctica

En los estudios clínicos, la anafilaxia se produjo en un paciente que tenía antecedentes de asma alérgica y atopia (ver sección Reacciones Adversas). Se deben controlar los signos y síntomas de la anafilaxia. Si ésta se produce, la administración de este medicamento debe interrumpirse de inmediato e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Elevación de los niveles de transaminasas

Se han observado elevaciones de los niveles de transaminasas en pacientes tratados con givosirán. Las elevaciones de las transaminasas se produjeron principalmente entre 3 y 5 meses después del inicio del tratamiento (ver sección Reacciones Adversas). También, se deben realizar análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Dichos análisis deben repetirse con frecuencia mensual durante los primeros 6 meses de tratamiento y, a partir de entonces, según la indicación clínica. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento en el caso de elevaciones de los niveles de transaminasas clínicamente significativas. En caso de una mejora posterior en los niveles de transaminasas, se debe considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento a una dosis de 1,25 mg/kg tras su interrupción (ver sección Posología/dosificación -Modo de Administración). Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de las dosis bajas, en particular en pacientes que ya han sufrido elevaciones de las transaminasas. No hay datos sobre el aumento secuencial de la dosis de 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg tras la interrupción por elevaciones de los niveles de transaminasas (ver sección Reacciones Adversas).

Efectos en la función renal

Se han informado aumentos de los niveles séricos de creatinina y disminuciones de la FGe durante el tratamiento con givosirán. En el estudio controlado con placebo, la mediana de aumento de la creatinina en el mes 3 fue de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) y se resolvió o se estabilizó en el mes 6 con un tratamiento continuo mensual con 2,5 mg/kg de givosirán. Se ha observado progresión de la insuficiencia renal en algunos pacientes con nefropatías ya existentes. Se requiere hacer un seguimiento exhaustivo de la función renal en esos casos.

Aumento de homocisteína en sangre

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los niveles de homocisteína en sangre pueden aumentar en pacientes con AHP, deficiencias de vitaminas o enfermedad renal crónica. Durante el tratamiento con givosirán, se han observado aumentos en los niveles de homocisteína en sangre en comparación con los niveles antes del tratamiento (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones de la homocisteína en sangre durante el tratamiento con givosirán. Se recomienda medir los niveles de homocisteína en sangre antes de iniciar el tratamiento y controlar los cambios durante el tratamiento con givosirán. En pacientes con niveles elevados de homocisteína, considerar la suplementación con vitamina B6.

Excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con givosirán son reacciones en el lugar de inyección (36%), náuseas (32,4%) y cansancio (22,5%). Las reacciones adversas que se dieron tras la interrupción del tratamiento fueron niveles elevados de transaminasas (0,9%) y reacción anafiláctica (0,9%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentaron como términos preferidos de MedDRA bajo la clasificación de órganos del sistema (SOC) MedDRA por frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las categorías siguientes:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Tabla 1: Reacciones adversas

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco Frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Elevación de los niveles de transaminasas	Muy Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ^a	Muy Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Disminución de la velocidad de filtración glomerular ^b	Muy Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección	Muy Frecuente
	Cansancio	Muy Frecuente
Investigaciones	Aumento de homocisteína en sangre ^c	Frecuente

a Incluye prurito, eccema, eritema, erupción cutánea, erupción prurítica, urticaria.

b Incluye aumento del nivel de creatinina en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, insuficiencia renal crónica (disminución de la FGe), insuficiencia renal.

c Incluye homocisteína en sangre anormal, hiperhomocisteinemia, aumento de homocisteína en sangre.

Descripción de algunas reacciones adversas

Análisis de la función renal

En el estudio controlado con placebo, 7 pacientes (14,6%) tratados con givosirán y un paciente (2,2%) tratado con placebo tuvieron un aumento del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) de más del triple del LSN. En 5 pacientes tratados con givosirán, las elevaciones de los niveles de transaminasas se resolvieron con una administración ininterrumpida a 2,5 mg/kg. Según el protocolo, un paciente (con porfiriavariegata) con un nivel de ALT superior a 8 veces el LSN suspendió el tratamiento y un paciente con un nivel de ALT superior a 5 veces el LSN interrumpió el tratamiento y reanudó la administración a 1,25 mg/kg. Las elevaciones de los niveles de ALT de ambos pacientes se resolvieron.

Reacciones en el lugar de inyección

En estudios clínicos abiertos y controlados por placebo, se han informado reacciones en el lugar de inyección en el 36% de los pacientes que, en general, han sido de leves a moderadas, transitorias en su mayoría y se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas informados con mayor frecuencia incluyeron eritema, dolor y prurito. Las reacciones en el

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lugar de inyección se produjeron en el 7,8% de las inyecciones y no dieron como resultado la suspensión del tratamiento. Tres pacientes (2,7%) presentaron reacciones de recuerdo de eritema únicas y transitorias en un lugar de inyección anterior con una administración de dosis posterior.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos controlados por placebo y abiertos, 1 de 111 pacientes con PHA (0,9%), desarrolló anticuerpos antifármaco (ADA) asociados al tratamiento durante el tratamiento con givosirán. Los valores de ADA fueron bajos y transitorios, sin evidencia de efecto sobre los perfiles de eficacia clínica, de seguridad, de farmacocinética o farmacodinámica del medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Interacciones:

En un estudio clínico de interacción farmacológica, givosirán produjo una reducción de baja a moderada en la actividad de determinadas enzimas del CYP450 en el hígado y, por tanto, aumentó la exposición a plasma:

- CYP1A2: aumento de 1,3 veces en la $C_{máx}$ aumento de 3,1 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de cafeína
- CYP2D6: aumento de 2,0 veces en la $C_{máx}$ aumento de 2,4 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de dextrometorfano
- CYP2C19: aumento de 1,1 veces en la $C_{máx}$ aumento de 1,6 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de omeprazol
- CYP3A4: aumento de 1,2 veces en la $C_{máx}$ aumento de 1,5 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de midazolam
- CYP2C9: sin efecto en la exposición a losartán

Se recomienda tener precaución a la hora de administrar productos farmacéuticos que sean sustratos de CYP1A2 o CYP2D6 durante el tratamiento con GIVLAARI®, dado que este medicamento puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico o alterar sus perfiles de acontecimientos adversos. Considere reducir las dosis de sustratos de CYP1A2 o CYP2D6 según el etiquetado del producto autorizado

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

La terapia se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la porfiria.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

La dosis recomendada de GIVLAARI® es 2,5 mg/kg una vez al mes mediante inyección subcutánea. La dosis depende del peso corporal real. La dosis del paciente (en mg) y el volumen (en ml) se deben calcular de la siguiente manera:

Peso corporal del paciente (kg) × dosis (2,5 mg/kg) = cantidad total (mg) del medicamento que se debe administrar.

Cantidad total (mg) dividida por la concentración del frasco ampolla (189 mg/ml) = volumen total de medicamento (ml) que se debe inyectar.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, el medicamento se debe administrar lo antes posible. La administración se debe reanudar a intervalos mensuales tras la administración de la dosis omitida.

Modificación de la dosis ante reacciones adversas

En los pacientes con elevaciones de las transaminasas clínicamente relevantes, a los que se interrumpe la administración de la dosis y, posteriormente, se observa una mejora de los niveles de transaminasas, podría considerarse reanudar la dosis a 1,25 mg/kg una vez al mes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de la Información para Prescribir versión 01 e Inserto para el paciente versión 01 allegado mediante radicado No. 20211192224

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación farmacológica de givosirán para la indicación “... *tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años*”. Como soporte presenta estudios preclínicos y clínicos fase I, II, III. El estudio pivotal fase III ENVISION reclutó 94 pacientes mayores de 18 años, 46 pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo y 48 al grupo givosirán 2.5 mg/Kg mes. Dentro de los criterios de inclusión se tuvo en cuenta el diagnóstico confirmado de porfiria hepática aguda, elevación de niveles

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



urinarios de ácido deltaaminolevulínico o porfobilinógeno 4 veces mayor que el límite normal y haber presentado al menos dos ataques de porfiria (que requiriera consulta médica de urgencia u hospitalización o administración de hemina intravenosa en el hogar) en los 6 meses previos a la selección.

El objetivo primario evidenció a los 6 meses la presencia de 12.52 episodios de ataque de porfiria en el grupo placebo versus 3.22 en el grupo givosirán ($P < 0.0001$ HR:0,26 IC:0,16 – 041). Dentro de los eventos adversos se identificaron alteraciones renales y hepáticas, dolor abdominal, constipación, náuseas, fatiga, astenia, reacción en el sitio de inyección, RASH cutáneo.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado:

- Explicar las razones por las cuales propone el medicamento a menores de 18 años, grupo etario que no fue incluido en el estudio clínico.
- Precisar la indicación acorde con las características de los pacientes incluidos en el estudio pivotal y quiénes podrían tener un real beneficio dada la diversidad de presentación y frecuencia de los cuadros clínicos.
- Actualizar la información de los eventos adversos encontrados y su impacto en la última evaluación de los estudios de seguimiento.
- Explicar cuáles fueron los posibles precipitantes que desencadenaron los ataques de porfiria hepática aguda en el estudio pivotal.
- Precisar cuáles medidas de prevención de las crisis se tuvieron en cuenta en el estudio pivotal (como evitación de precipitantes y aumento de ingesta de carbohidratos) y cuál fue el cumplimiento de las mismas.

3.1.1.2. DIOTUL®100MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20219763
Radicado : 20211296714
Fecha : 28/12/2021
Interesado : BCN MEDICAL S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Hidrato de hidrocloreuro de acotiamida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la sintomatología asociada a la dispepsia funcional: síntomas digestivos como plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana.

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. -Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse la administración concomitantemente de Diotul 100 mg comprimidos recubiertos con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia $\geq 0,5\%$ - $<1\%$:

- Leucocitosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia $\geq 1\%$:

- Niveles altos de triglicéridos(hipertrigliceridemia)
- Niveles altos de prolactina (hiperprolactinemia)

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia $>1\%$:

- Diarrea
- Estreñimiento

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia $\geq 1\%$:

- Niveles altos de triglicéridos(hipertrigliceridemia)
- Niveles altos de prolactina (hiperprolactinemia)

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia $>1\%$:

- Diarrea
- Estreñimiento

Frecuencia $\geq 0,5\%$ - $<1\%$:

- Nauseas
- Vómitos

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia $\geq 1\%$:

- Aumento de diferentes marcadores (γ -GTP, AST [GOT], ALT [GTP]).

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuencia $\geq 0,5\%$ - $< 1\%$:

- Aumento de ALP
- Niveles altos de bilirrubina (hiperbilirrubinemia)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia $\leq 0,5\%$:

- Picor
- Erupción cutánea

Interacciones:

- Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina o butilbromuro de escopolamina): los efectos de acotiamida podrían verse reducidos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el uso concomitante, recomendándose por ejemplo extender los intervalos de dosificación cuando se coadministra con anticolinérgicos.

- Agentes colinérgicos e inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, cloruro de acetilcolina o bromuro de neostigmina): se podría ver aumentada la potencia de acción de ambos fármacos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos: 100 mg de acotiamida (1 comprimido) 3 veces al día.

Se deben tomar Diotul 100 mg comprimidos recubiertos antes de las comidas. Diotul 100 mg comprimidos recubiertos puede ser ingerido con un vaso de agua o bien colocarlo debajo de la lengua, donde se desintegrará y podrá ser tragado sin agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión octubre 2021 allegado mediante radicado 20211296714
- Ficha técnica versión julio 2021 allegada mediante radicado 20211296714

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora observa que el interesado presenta la información muy voluminosa y desordenada la cual no permite una evaluación adecuada del producto de la referencia, la Sala le solicita al interesado allegar la información de acuerdo con las directrices señaladas por el Invima que el interesado puede consultar en el Acta 08 DE 2022 SEMNNIMB numeral 3.2.3.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. SAPHNELO®

Expediente : 20212500
Radicado : 20211200591
Fecha : 01/10/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada vial de dosis única de 2 mL contiene 300 mg de anifrolumab (150 mg/mL)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo, que están recibiendo tratamiento estándar.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con historia de anafilaxia con Anifrolumab

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes que estaban recibiendo agentes inmunosupresores, incluyendo SAPHNELO®. En general, la incidencia de infecciones graves en estudios controlados fue similar en pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® comparado con placebo, mientras que ocurrieron infecciones mortales con mayor frecuencia en pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO®

En estudios controlados, SAPHNELO® aumentó el riesgo de infecciones respiratorias y herpes zoster (se han informado eventos de herpes zoster diseminado).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tenga en cuenta el beneficio y el riesgo de administrar SAPHNELO® a pacientes con infección crónica, historia de infecciones recurrentes, o factores de riesgo conocidos para infección. Evite iniciar tratamiento con SAPHNELO® en pacientes con alguna infección activa clínicamente significativa hasta que la infección desaparezca o sea tratada de manera adecuada. Instruya a los pacientes para que busquen asesoría médica si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente significativa. Si un paciente desarrolla una infección, o si no está respondiendo al tratamiento antiinfeccioso estándar, vigile estrechamente al paciente y considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento con SAPHNELO® hasta que desaparezca la infección.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Se han informado reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia) después de la administración de SAPHNELO®. También se han informado eventos de angioedema. Han ocurrido otras reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión luego de la administración de SAPHNELO®.

Considere la posibilidad de premedicación antes de la infusión de SAPHNELO® para pacientes con historia de estas reacciones.

SAPHNELO® debe ser administrado por proveedores de atención médica preparados para manejar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, y reacciones relacionadas con la infusión. Si ocurre una reacción grave relacionada con la infusión o de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia), interrumpa inmediatamente la administración de SAPHNELO® e inicie el tratamiento apropiado.

Enfermedad maligna

Existe un riesgo aumentado de enfermedades malignas con el uso de inmunosupresores. No se conoce el impacto del tratamiento con SAPHNELO® en el desarrollo potencial de enfermedades malignas.

Tenga en cuenta el beneficio-riesgo individual en pacientes con factores de riesgo conocidos para el desarrollo o recurrencia de enfermedad maligna antes de prescribir SAPHNELO®. En pacientes que desarrollen enfermedades malignas, analice el beneficio-riesgo del tratamiento continuo con SAPHNELO®.

Inmunización

Actualice las inmunizaciones de acuerdo con las guías de inmunización actuales antes de iniciar tratamiento con SAPHNELO®. Evite el uso simultáneo de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes tratados con SAPHNELO®.

No se recomienda el uso simultáneo con otros tratamientos biológicos

SAPHNELO® no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos biológicos, incluyendo terapias dirigidas a células B. Por lo tanto, no se recomienda el uso de SAPHNELO® en combinación con tratamientos biológicos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se mencionan en otro lugar en la etiqueta:

- Infecciones graves
- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia
- Enfermedad maligna

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas encontradas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de SAPHNELO® durante 52 semanas en pacientes con LES moderado a severo que recibieron Anifrolumab 300 mg por infusión intravenosa cada 4 semanas (N=459), comparado con placebo (N=466) en estudios clínicos controlados (Estudios 1, 2 y 3). La población estudiada tenía un promedio de edad de 41 años (rango: 18 a 69), de la cual, el 93% era de sexo femenino, el 60% era de raza blanca, el 13% de raza negra/afroamericana, y el 10% asiática.

En los estudios clínicos controlados, se informaron reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en el 87% de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® y el 79% de los tratados con placebo.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas ocurridas con una incidencia mayor o igual a 2%.

Tabla 1 Reacciones adversas ocurridas en $\geq 2\%$ de los pacientes con SAPHNELO® 300 mg (Estudios 1, 2 y 3) a las 52 semanas

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	SAPHNELO (N=459) %	Placebo (N=466) %
Infecciones del tracto respiratorio superior*	34	23
Bronquitis†	11	5,2
Reacciones relacionadas con la infusión	9,4	7,1
Herpes Zoster	6,1	1,3
Tos	5,0	3,2
Infección del tracto respiratorio‡	3,3	1,5
Hipersensibilidad	2,8	0,6

Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar.

* Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis).

† Bronquitis (incluyendo bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis).

‡ Infección del tracto respiratorio (incluyendo infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección bacteriana del tracto respiratorio).

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados, se informaron infecciones en una mayor proporción de pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® comparado con placebo (69,7% [320/459] versus 55,4% [258/466]), correspondiente a tasas de incidencia ajustadas para exposición (EAIR) de 141,8y 99,9 por 100 pacientes años (PY), respectivamente.

Infecciones graves

En los estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves mientras estaban recibiendo tratamiento fue de 4,8% (22/459) en pacientes tratados con SAPHNELO® comparada con 5,6% (26/466) en pacientes que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIR de 5,4y 6,6 por 100 PY, respectivamente. La infección grave más frecuente fue neumonía. En los estudios clínicos controlados, ocurrieron infecciones mortales en el 0,4% de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® y en el 0,2% de los que estaban recibiendo placebo.

Herpes Zoster

En los estudios clínicos controlados, la incidencia de herpes zoster en pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® fue de 6,1% (28/459) y 1,3% (6/466) en los que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIRs de 6,9y 1,5 por 100 PY, respectivamente. Se han informado casos con compromiso de múltiples dermatomas y presentación diseminada. De los 28 pacientes tratados con SAPHNELO®, que presentaron

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



herpes zoster 2 experimentaron enfermedad diseminada que requirió hospitalización comparados con ningún paciente entre los que recibieron placebo.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Durante el programa de desarrollo del medicamento, hubo un informe de una reacción anafiláctica en un paciente que recibió 150 mg de Anifrolumab, y 2 informes de angioedema después de recibir 300mg. En general, las reacciones de hipersensibilidad fueron predominantemente de intensidad leve o moderada no condujeron a discontinuación de SAPHNELO®.

En los estudios clínicos controlados, ocurrieron reacciones de hipersensibilidad en el 2,8% (13/459) de los pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® y en el 0,6% (3/466) de los que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIR de 3,2 y 0,7 por 100 PY, respectivamente. Se informaron reacciones de hipersensibilidad graves en el 0,6% (3/459) de pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO®, incluyendo angioedema (n=2).

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión fueron de intensidad leve a moderada; los síntomas más frecuentes fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, fatiga, y mareo.

En los estudios clínicos controlados, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión mientras se estaba recibiendo tratamiento fue de 9,4% (43/459) en los pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® y 7,1% (33/466) en los que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIRs de 11,1 y 8,7 por 100 PY, respectivamente.

Enfermedades malignas

En los estudios clínicos controlados, se observaron enfermedades malignas (excluyendo cáncer de la piel no melanoma) en el 0,7% (3/459) y 0,6% (3/466) de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® y placebo, correspondiente a EAIR de 0,7 y 0,7 por 100 PY, respectivamente. Se informó neoplasia maligna (incluyendo cáncer de la piel no melanoma) en el 1,3% (6/459) de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO®, comparados con 0,6% (3/466) de los que estaban recibiendo placebo (EAIR: 1,3 y 0,7 por 100 PY, respectivamente). Las enfermedades malignas informadas en más de un paciente tratado con SAPHNELO® incluyeron cáncer de seno y carcinoma escamo celular.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SAPHNELO® se debe diluir antes de la administración intravenosa.

La dosis recomendada de SAPHNELO® es 300 mg, administrado como una infusión intravenosa durante un período de 30 minutos, cada 4 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211200591
- Información para prescribir versión 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211200591

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allegó información preclínica y clínica fase I, II y III. El estudio Fase III D3461C00005 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo incluyó 460 pacientes seguidos durante 52 semanas y evaluó eficacia y seguridad de dos dosis de anifrolumab en sujetos adultos con lupus eritematoso sistémico activo, el criterio de valoración principal fue la respuesta al Índice de respondedores del LES (SRI-4) en la semana 52, la proporción de pacientes que respondieron fueron para anifrolumab 150mg 37.6%, para anifrolumab 300mg 36.1% y 40.2% para el grupo del placebo diferencia que no demostró significancia estadística como tampoco en las otras variables secundarias. El estudio Fase III D3461C00004 con similar metodología al anterior evaluó el efecto de anifrolumab 300mg comparado con placebo sobre la actividad de la enfermedad medida por la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron el desenlace compuesto BICLA a la semana 52. Fueron reclutados 362 pacientes, se aleatorizaron 180 en el grupo de anifrolumab 300mg y 182 en el grupo placebo a la semana 52 se encontró respuesta de 47.8% en el grupo de medicamento versus 31.3% en el grupo placebo, siendo estadísticamente significativas.

Para la Sala resulta necesario que el interesado explique satisfactoriamente los siguientes aspectos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La relevancia clínica de los desenlaces compuestos SRI-4 y BICLA, las diferencias entre ellos.
- Por qué debería tener mayor importancia clínica para el análisis de la respuesta al tratamiento de la enfermedad el desenlace compuesto BICLA frente al SRI-4.
- Las diferencias en los resultados de eficacia en los estudios pivotaes teniendo en cuenta que su diseño fue similar.
- Por qué no se consideró un estudio con comparador activo en terapia de adición como belimumab, medicamento que tiene aprobada la misma indicación desde el año 2011.
- Presentar información actualizada de los resultados del estudio D3461C00009 que al parecer finalizó en diciembre 2021.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

La Sala considera que revisada la versión 2 del PGR para el producto Saphnelo, se solicita:

1. Aclarar la inclusión de los riesgos de "Herpes zoster" e "Infecciones serias" dentro de las especificaciones de seguridad, lo anterior debido a que la información diligenciada en la sección "Riesgos identificados importantes" y "Riesgos potenciales importantes" del formato ASS-RSA-FM110 difiere de la información contenida dentro del PGR.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. HAEMOCOMPLETTAN® P 1g

Expediente : 20219302
Radicado : 20211291047
Fecha : 22/12/2021
Interesado : CSL Behring Colombia S.A.S.

Composición:
Fibrinógeno Humano 1 G Polvo Liofilizado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento o prevención de la diátesis hemorrágica en

- Hipo, dis y afibrinogenemia congenitas

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipofibrinogenemia adquirida debido a
 - Trastornos de la síntesis en las lesiones graves del parenquima hepático -Aumento del consumo intravascular, por ejemplo, debido a coagulación intravascular diseminada, o hiperfibrinólisis
 - Aumento de la pérdida de sangre

Los cuadros clínicos más importantes que pueden asociarse a un síndrome de desfibrilación son las complicaciones obstétricas, las leucemias agudas, especialmente la leucemia promielocítica, la cirrosis hepática, las intoxicaciones, las lesiones/quemaduras extensas, la hemólisis tras transfusiones defectuosas, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones, la septicemia, todas las formas de choque y los tumores, especialmente de pulmón, páncreas, útero y próstata.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Trombosis manifiesta o infarto de miocardio, excepto en casos de hemorragia potencialmente mortal.

Precauciones y advertencias:

Existe un riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con concentrado de fibrinógeno humano, especialmente cuando se administran dosis altas o dosis repetidas. A los pacientes que reciben concentrado de fibrinógeno humano se les debe hacer un seguimiento riguroso para detectar signos o síntomas de trombosis. El beneficio potencial del tratamiento con concentrado de fibrinógeno humano debe sopesarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con arteriopatía coronaria o infarto de miocardio, o hepatopatías, antes y después de la cirugía, en neonatos o en pacientes con riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada. También se aconseja precaución y seguimiento riguroso.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a concentraciones plasmáticas bajas de todos los factores de coagulación (no solamente del fibrinógeno) y de los inhibidores. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con productos hemoderivados que contengan factores de coagulación (con o sin la administración de un concentrado de fibrinógeno). Es esencial un seguimiento riguroso del sistema de coagulación. Si se producen reacciones alérgicas/anafilácticas, hay que suspender inmediatamente la inyección/perfusión. En caso de choque anafiláctico, se deben seguir las directrices medicas actuales para el tratamiento del choque. En el caso del tratamiento de reposición con factores de coagulación, se han observado reacciones a los anticuerpos en otras enfermedades carenciales.

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lista tabulada de reacciones adversas La tabla combina las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización. Las frecuencias de la tabla siguiente se basan en los análisis de dos ensayos clínicos patrocinados por la compañía y controlados con placebo sobre cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos [BI3023_2002 (N = 61) y BI3023_3002 (N = 152)] y se calcularon de acuerdo con las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). En el caso de los efectos adversos espontáneos notificados después de la autorización de comercialización, la frecuencia se consideró desconocida. Debido a que estos estudios se realizaron solo en la población limitada de la cirugía aórtica, es posible que las reacciones adversas observadas en estos estudios no representen las frecuencias observadas en la práctica clínica. Se desconocen las frecuencias para las reacciones adversas en situaciones clínicas fuera de la indicación del estudio.

Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia (En la cirugía aórtica con o sin otras medidas quirúrgicas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico)	Poco frecuentes
	Reacciones alérgicas (incluida urticaria generalizada, ronchas, dificultad para respirar, angioedema, taquicardia, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre,	No conocida
	opresión en el pecho, tos, hipotensión)	
Trastornos vasculares	Complicación tromboembólica	Frecuentes**

* En casos aislados con desenlace mortal. ** Según los resultados de dos ensayos clínicos (cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos), la incidencia combinada de tromboembolia fue menor en los sujetos tratados con fibrinógeno (N = 8; 7,4 %) que en el grupo de placebo (N = 11; 10,4 %).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Posología

La posología y la duración del tratamiento de reposición dependen de la gravedad de la deficiencia de fibrinógeno, la localización y la magnitud de la hemorragia, y el estado clínico del paciente. El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosis de cada paciente. La dosis y la frecuencia de uso deben determinarse según cada paciente mediante la determinación periódica de la concentración de fibrinógeno plasmático, así como por medio del control continuo del estado clínico del paciente y de otros tratamientos de reposición.

Las concentraciones normales de fibrinógeno en plasma oscilan entre 1,5 g/l y 4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático, a partir del cual puede producirse una hemorragia, es de aproximadamente 0,5 g/l a 1,0 g/l. En el caso de las intervenciones quirúrgicas importantes, es esencial un seguimiento riguroso del tratamiento de reposición mediante pruebas de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia o afibrinogenemia congénita con tendencia a la hemorragia

Para evitar una hemorragia excesiva durante la cirugía, se recomienda un tratamiento profiláctico para elevar la concentración de fibrinógeno a 1 g/l y mantenerlo en este nivel hasta la hemostasia. La concentración de fibrinógeno debe mantenerse en 0,5 g/l hasta que se complete la curación de la herida. En caso de intervención quirúrgica o de tratamiento de una hemorragia aguda, la dosis debe calcularse como sigue: $\text{Dosis (g)} = (\text{nivel plasmático deseado [g/l]} - \text{nivel plasmático medido [g/l]} \times 1/\text{recuperación [g/l / g/kg]} \times \text{peso corporal [kg]})$. La pauta posológica posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe ajustarse según el estado clínico del paciente y los resultados analíticos. La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días. Mientras no haya gasto, no suelen ser necesarias las administraciones repetidas de fibrinógeno humano. Debido a la acumulación que se produce con el uso repetido durante la profilaxis, la dosis y la frecuencia deben adaptarse a cada paciente según los objetivos terapéuticos.

2. Tratamiento de las hemorragias

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adultos

En general, deben administrarse inicialmente 2 g (o 30 mg/kg de peso corporal) para la hemorragia perioperatoria, con perfusiones posteriores según sea necesario. En caso de hemorragia grave, por ejemplo, en caso de uso obstétrico/desprendimiento de la placenta, pueden ser necesarias grandes cantidades (4 g a 8 g) de fibrinógeno.

Niños

La dosis debe determinarse según el peso corporal y las necesidades clínicas y suele ser de 20 mg/kg a 30 mg/kg.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Revisión abril 2020, allegado mediante radicado No. 20211291047

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 ajustar la indicación así “...*Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.*”

Como terapia complementaria alternativa al crioprecipitado en el manejo de hemorragia severa no controlada con sangre total o plasma fresco y evidencia de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo: Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma.”

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Productos Biológicos los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

La Sala considera que revisada la versión 4,2 del PGR, se solicita allegar los cuestionarios de reacciones adversas (alergia y anafilaxia y eventos tromboembólicos) en idioma español, no se encontró en los anexos el cuestionario sobre embarazo el cual debe allegar en idioma español.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al inserto, la Sala evidencia que el interesado solicita la aprobación del mismo, pero no fue allegado.

3.2.2. CUTAQUIG®165 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20194830
Radicado : 20201249854 / 20221002292
Fecha : 06/01/2022
Interesado : Octapharma AB

Composición: Cada mL contiene proteína total de los cuales $\geq 95\%$ IgG humana

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Tratamiento de restitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con producción deficiente de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en aquellas personas en las que los antibióticos profilácticos han fallado o están contraindicados.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes antes y después del trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cutaquig® no se debe administrar por vía intravascular.

Tampoco se debe administrar por vía intramuscular en caso de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ de los sujetos del estudio) fueron reacciones locales en el lugar de la perfusión (como enrojecimiento, hinchazón, picor), dolor de cabeza, fiebre, diarrea, dermatitis, asma y abrasión cutánea.

Interacciones:

Después de la infusión de Cutaquig®, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede producir resultados de pruebas serológicas falsas positivas, con el potencial de una interpretación engañosa.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La transferencia pasiva de anticuerpos con la administración de inmunoglobulina puede interferir con la respuesta a las vacunas de virus vivos como el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario;
Adultos, niños y adolescentes (0-18 años)

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. 2021015475 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.2.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 05 2020, allegado mediante radicado No. 20201249854
- Información para prescribir Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018., allegado mediante radicado No. 20201036011
- Declaración sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Instructivo de uso Versión 05 2020., allegado mediante radicado No. 20201036011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene proteína total de los cuales $\geq 95\%$ IgG humana

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Tratamiento de restitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con producción deficiente de anticuerpos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en aquellas personas en las que los antibióticos profilácticos han fallado o están contraindicados.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes antes y después del trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cutaquig® no se debe administrar por vía intravascular.

Tampoco se debe administrar por vía intramuscular en caso de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ de los sujetos del estudio) fueron reacciones locales en el lugar de la perfusión (como enrojecimiento, hinchazón, picor), dolor de cabeza, fiebre, diarrea, dermatitis, asma y abrasión cutánea.

Interacciones:

Después de la infusión de Cutaquig®, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede producir resultados de pruebas serológicas falsas positivas, con el potencial de una interpretación engañosa.

La transferencia pasiva de anticuerpos con la administración de inmunoglobulina puede interferir con la respuesta a las vacunas de virus vivos como el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario;

Adultos, niños y adolescentes (0-18 años)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 05 2020 allegado mediante radicado No. 20201249854, la información para prescribir Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018, Declaración sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Marzo y el instructivo de uso Versión 05 2020 allegados mediante radicado No. 20201036011.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 01.3 del producto CUTAQUIG se considera que:

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

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. LITAK

Expediente : 20036307
Radicado : 20211300573
Fecha : 31/12/2021
Interesado : Zonepharma S.A.S

Composición:
Cada ml contiene 2 mg de Cladribina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)
Leucemia de células pilosas. Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.

Contraindicaciones: (Del Registro)
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Embarazo y Lactancia.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina? 50 ml/min) o con Insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de CHILD-PUGH ? 6).

uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

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
- Información para prescribir versión revisión diciembre 2021

Nuevas indicaciones

Leucemia de células pilosas.

Histiocitosis de células de Langerhans.

Mastocitosis sistémica.

Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita las indicaciones “Histiocitosis de células de Langerhans y Mastocitosis sistémica”. La Sala considera que, en estas indicaciones, aun tratándose de enfermedades raras, la casuística allegada es baja y la evidencia insuficiente, basada en series de casos, por lo que solicita al interesado información adicional de adecuada calidad metodológica, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

3.4.1.2. VIACORAM® 3.5 MG/2,5 MG COMPRIMIDOS

Expediente: 20102632

Radicado: 20201032825 / 20211008402 / 20211218066

Fecha: 15/10/2021

Interesado: LES LABORATOIRES SERVIER

Composición:

- Cada tableta contiene 2,378mg de Perindopril equivalente a 3.5mg de Perindopril arginina y 3,4675mg de Besilato de Amlodipino equivalente a 2.5mg de Amlodipino

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones (Del Registro)

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de los adultos en pacientes previamente controlados con los principios activos en las concentraciones equivalentes por separado.

Contraindicaciones (Del Registro)

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos o a cualquiera de los excipientes,
- insuficiencia renal grave,
- antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,
- angioedema hereditario o idiopático,
- segundo y tercer trimestres de embarazo,
- hipotensión grave,
- shock, incluyendo shock cardiogénico,
- obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- uso concomitante con aliskireno por pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF <60 ml/min.1,73 m²),
- estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un único riñón funcional,
- uso concomitante con sacubitril/valsartán.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2021043753 del 01 de octubre de 2021, en el sentido de:

Revocar en su totalidad la resolución 2021043753 por medio de la cual negó el cambio de indicaciones para el producto en referencia.

En su lugar solicitamos que se conceda el cambio de indicaciones solicitada. O de manera subsidiaria en caso de que lo anterior no se conceda, se solicita que se solicite a la Comisión Revisora, Sala Especializada argumente de manera adecuada su decisión en este asunto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la ratifica el concepto emitido en el Acta 08 de 2020 numeral 3.4.13 recordándole al interesado que en la norma farmacológica figuran independientemente los principios activos de la asociación y consecuentemente hay disponibilidad para su uso. Por consiguiente, la Sala recomienda negar el recurso de reposición.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. SAXENDA® 6 MG/ML

Expediente : 20094683
Radicado : 20201159602 / 20211071316 / 20211219876
Fecha : 20/10/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición: Cada mL contiene 6 mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021043811 del 01 de octubre de 2021, en el sentido de:

Revocar el Artículo Primero de la 2021043811 de 01 de octubre de 2021, mediante la cual se negó la aprobación de la ampliación de indicaciones, inserto e información para prescribir del producto de la referencia y en su lugar, proceda conceder la aprobación de la ampliación de indicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos presentados no desvirtúan completamente las inquietudes con respecto al mantenimiento de la modesta eficacia más allá de 56 semanas de tratamiento con Liraglutida; adicionalmente, a las 26 semanas de suspender el tratamiento se recupera peso y desaparece la diferencia con respecto al grupo placebo como se evidencia en el estudio soporte 4180; lo que sugiere un uso permanente del medicamento. Si bien el

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudio tuvo poder para evidenciar una diferencia en la reducción de peso a las 56 semanas, el reducido tamaño de muestra tiene serias limitaciones de poder para analizar efectos adversos de frecuencia menores a 1:50 y no aporta información sobre efectos adversos que puedan aparecer con el uso prolongado por más de 56 semanas, es decir, no se despejan las dudas en cuanto a los posibles efectos adversos a largo plazo teniendo en cuenta que se trata de una población menor de edad posiblemente más susceptible a los efectos nocivos y que puede tener un mayor beneficio con terapias no farmacológicas. Por lo anterior, la Sala recomienda negar el recurso de reposición.

3.4.2.2. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPa SUSPENSION INYECTABLE

Expediente: 19904509

Radicado: 20201171125 / 20201194493 / 20201234543 / 20211150433

Fecha: 30/07/2021

Interesado: Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 0.5 mL de suspensión inyectable contiene:

Toxoide diftérico (d) adsorbido: no menos de 2 UI (2,5 Lf).

Toxoide tetánico (T) adsorbido: no menos de 20 UI (5,0 Lf).

Toxoide pertussis (PT) adsorbido: 8 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétano y la tosferina en individuos mayores de 4 años.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna (ver composición cualitativa y cuantitativa y lista de excipientes) ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétano o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Nuevas advertencias y precauciones

Al igual que con otras vacunas, la administración de boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

Temperatura $\geq 40,0$ °c durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;

Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;

Llanto persistente e inconsolable de duración ≥ 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;

Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación. En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con dtp no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas dtpa y vacunas combinadas de dtpa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Embarazo y lactancia

El uso de boostrix podría tomarse en cuenta durante el tercer trimestre del embarazo.

Para obtener datos en relación con la prevención de la enfermedad de la tos ferina en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo, ver la sección farmacodinamia.

Datos de seguridad resultantes de un estudio observacional prospectivo en el cual se administró boostrix a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre (793 resultados de embarazo), además de datos de vigilancia posterior a la comercialización en la cual mujeres embarazadas estuvieron expuestas a boostrix o boostrix polio (vacuna dtpa-ipv), no demostraron efectos adversos relacionados con la vacuna en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido.

Los datos humanos resultantes de los estudios clínicos prospectivos acerca del uso de boostrix durante el primer y segundo trimestre del embarazo no están disponibles.

Los datos limitados indican que los anticuerpos maternos podrían reducir la magnitud de la respuesta inmunológica a algunas vacunas en infantes nacidos de madres vacunadas con boostrix durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos relacionados con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Boostrix solo se debe utilizar durante el embarazo cuando las posibles ventajas superen los posibles riesgos al feto.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad de boostrix cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

Se desconoce si boostrix se excreta en la leche materna de seres humanos.

Boostrix debe utilizarse durante la lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen los potenciales riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que la vacuna tenga efectos sobre la capacidad para conducir y emplear máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008580 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.4.2.13, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS11/IP12 de 16 de Enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201194493
- Información para Prescribir versión GDS11/IP12 de 16 de Enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201194493

Nuevas indicaciones

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante (ver Posología).

Boostrix también está indicada para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo (ver Posología, Embarazo y Farmacodinamia).

El uso de Boostrix debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix puede administrarse a mujeres embarazadas durante el segundo o el tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver Indicaciones, Embarazo y Farmacodinamia).

Boostrix también puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (ver sección Farmacodinamia). En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Boostrix es para inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región deltoidea

Nuevas precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- temperatura $\geq 40,0$ °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- llanto persistente e inconsolable de duración ≥ 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Si de acuerdo con las recomendaciones oficiales, puede ser necesario administrar la vacuna por vía subcutánea a estos individuos. Con ambas vías de administración, deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.4.2.13., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nuevas indicaciones

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante (ver Posología). Boostrix también está indicada para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo (ver Posología, Embarazo y Farmacodinamia).

El uso de Boostrix debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix puede administrarse a mujeres embarazadas durante el segundo o el tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver Indicaciones, Embarazo y Farmacodinamia).

Boostrix también puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (ver sección Farmacodinamia). En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Boostrix es para inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región deltoidea

Nuevas precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- temperatura $\geq 40,0$ °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- llanto persistente e inconsolable de duración ≥ 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles,

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Si de acuerdo con las recomendaciones oficiales, puede ser necesario administrar la vacuna por vía subcutánea a estos individuos. Con ambas vías de administración, deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto versión GDS11/IP12 de 16 de Enero de 2020 y la información para Prescribir versión GDS11/IP12 de 16 de Enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201194493.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.2.3. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20211292760
Fecha : 23/12/2019
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 8.2
- Información para Prescribir versión CCDS 8.2

Nuevas indicaciones

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+, tras al menos, un tratamiento sistémico.

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado

Adcetris®, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo.

Nueva dosificación:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de pacientes con HL previamente no tratado.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACGs sin tratamiento previo

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante de 6 a 8 ciclos.

Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF, desde la primera dosis, para todos los pacientes con LACGs sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r/r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración

Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sea > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en Farmacocinética y en Estudios clínicos.

Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en Efectos Indeseables, Farmacocinética y Estudios clínicos.

Modificación y/o discontinuación de la dosis

Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia. Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada con monoterapia

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía: motora, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación

Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de	Continuar con la misma dosis y	Continuar con la misma dosis y régimen

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los reflejos, sin pérdida de función)	régimen	
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria))	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas Neuropatía motora: discontinuar el tratamiento
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

*Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático.

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Ver la Tablas 3 y tabla 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
Grado 1 ($<LLN - 1500/mm^3 < LLN - 1,5 \times 10^3/L$) o Grado 2 ($<1500 - 1000/mm^3 < 1,5 - 1,0 \times 10^3/L$)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 ($<1000 - 500/mm^3 < 1,0 - 0,5 \times 10^3/L$) o Grado 4 ($<500/mm^3 < 0,5 \times 10^3/L$)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a $\leq$ Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen ^b . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad.



a Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos.
b Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAEa])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 ($<LLN - 1500/mm^3$, $<LLN - 1,5 \times 10^9/L$) o Grado 2 ($<1500 - 1000/mm^3$, $<1,5 - 1,0 \times 10^9/L$) o Grado 3 ($<1000 - 500/mm^3$, $<1,0 - 0,5 \times 10^9/L$) o Grado 4 ($<500/mm^3$, $<0,5 \times 10^9/L$)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen. Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad; NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

a Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

Instrucciones para la reconstitución

Precauciones generales:

Seguir la técnica aséptica apropiada durante el manejo de Adcetris. Las medidas de seguridad recomendadas para el manejo y preparación incluyen ropa protectora, guantes y cabinas de bioseguridad con flujo laminar vertical. Los viales de Adcetris son envases de un solo uso. Cualquier vial parcialmente usado o soluciones para dosificación diluidas se deben desechar mediante procedimientos institucionales apropiados de eliminación de fármacos.

Determinación de la dosis (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN)

Cálculo de dosis para preparar la solución de infusión para una dosis de monoterapia normal:

- $(1,8 \text{ mg/kg}) \times \text{peso del paciente en kg} = \text{dosis en mg}$ Nota: si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe utilizar 100 kg.
- Para calcular la cantidad de ml: $(\text{Dosis en mg}) \text{ dividida por } (5 \text{ mg/ml, que es la concentración final en un vial reconstituido}) = \text{dosis en ml}$.

c) Dado que de cada vial se pueden obtener 10 ml, calcular el número de viales necesarios para preparar la solución de infusión: $(\text{Dosis en ml}) \text{ dividida por } (10 \text{ ml/vial}) = \text{Número de viales que se deben usar}$.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cálculo de la dosis para preparar la solución de infusión para una dosis de politerapia o una dosis reducida:

- a) $(1,2 \text{ mg/kg}) \times \text{peso del paciente en kg} = \text{dosis en mg}$. Nota: si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe utilizar 100 kg.
- b) Para calcular la cantidad de ml: $(\text{Dosis en mg}) \text{ dividida por } (5 \text{ mg/ml, que es la concentración final de un vial reconstituido}) = \text{dosis en ml}$.

c) Dado que de cada vial se pueden obtener 10 ml, calcular el número de viales necesarios para preparar la solución de infusión: $(\text{Dosis en ml}) \text{ dividida por } (10 \text{ ml/vial}) = \text{Número de viales que se deben usar}$.

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de 50 mg de un solo uso se debe reconstituir únicamente en 10,5 ml de Agua para Inyectables*. Dirigir el chorro hacia la pared del vial y no directamente en el aglomerado. Girar suavemente el vial para facilitar la disolución. NO AGITAR. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora, clara a ligeramente opalescente con un pH final de 6,6. La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente en busca de material particulado o decoloración. Si se observa alguna decoloración o material particulado, la solución reconstituida se debe desechar. Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida puede almacenarse a 2 - 8 °C (NO CONGELAR) durante no más de 24 horas. Adcetris no contiene conservantes bacteriostáticos; desechar cualquier porción sobrante en el vial que no se utilice.

Preparación de la solución de infusión

No se conocen incompatibilidades entre Adcetris y las bolsas de cloruro de polivinilo, etileno-acetato de vinilo (EVA), poliolefina, polietileno (PE) o polipropileno (PP).

La cantidad apropiada de Adcetris reconstituido se retirará del (de los) vial(es) y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio para inyección al 0,9%, para lograr una concentración final de 0,4 a 1,8 mg/ml de brentuximab vedotina. Adcetris ya reconstituido también se puede diluir en dextrosa al 5 % en agua (D5W), o en solución de lactato de Ringer.

Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris. NO AGITAR. El exceso de agitación puede causar la formación de agregados.

No agregar otros medicamentos al equipo de infusión IV o a la solución para infusión de Adcetris preparada. La línea de infusión debe lavarse después de la administración con solución para preparaciones inyectables de cloruro de sodio al 0,9 %, dextrosa al 5 % en agua (D5W) o una solución de lactato de Ringer.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de la dilución, perfundir la solución de Adcetris inmediatamente a la velocidad de infusión recomendada, o almacenar la solución a 2 - 8 °C (NO CONG EL AR) y utilizarla dentro de un lapso de 24 horas.

El tiempo total de almacenamiento de la solución desde la reconstitución hasta el momento de la infusión no debe exceder las 24 horas.

Aguar estéril para inyectables (sin conservantes).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos Clínicos

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sLACG y LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y neutropenia.

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12 % de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves únicas al medicamento fue ≤ 1 %.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados nuevamente con Adcetris (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, que presentó una mayor incidencia (28 % vs 9 % en los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris (doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina [AVD]; o ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona [CHP]) para el tratamiento de pacientes con LH sin tratamiento previo, o LPCT sin tratamiento previo, respectivamente), consultar la información del producto.

En los estudios de Adcetris como politerapia en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y en 223 pacientes con LPCT sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia y disminución de peso.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios de Adcetris como politerapia se presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 34% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (5%), neutropenia (3%), neumonía (2%) y sepsis (2%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Las reacciones adversas de Adcetris se enuncian según la Clase de Órganos y Sistemas y Término Preferente del MedDRA (ver Tabla 5). Dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas aparecen en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 5. Reacciones adversas de Adcetris

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clase de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones ^a , Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones ^a , Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuentes		Disminución del apetito
Frecuentes	Hiperglucemia	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica ^a motora, mareos
Frecuentes	Mareos	
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares		

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuentes:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada, alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción ^a , prurito	Alopecia, erupción ^a
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, mialgia, dolor de espalda
Frecuentes	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión ^a	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la perfusión ^a , escalofríos
Poco frecuentes	Extravasación en la zona de la perfusión	
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

a Representa la agrupación de términos preferentes.

b Las reacciones relacionadas con la extravasación incluyen eritemas, dolor, hinchazón, formación de ampollas o denudación en la zona de la perfusión.

c Las reacciones relacionadas con la extravasación incluyen enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, formación de ampollas o desprendimiento en el lugar de la infusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris y se describen en detalle en la sección advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluidos desenlaces fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluidos desenlaces fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluidos desenlaces fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión, incluida anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas, incluida neutropenia febril
- Hiperglucemia
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluidos desenlaces fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos desenlaces fatales)
- Hepatotoxicidad (incluidos desenlaces fatales) También se ha reportado pancreatitis aguda (incluidos desenlaces fatales) en pacientes que reciben Adcetris. Considerar el

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Eventos adversos condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 24 % de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes discontinuaron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia.

Terapia de Combinación

En los estudios de Adcetris en terapia combinada, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de uno o varios medicamentos del estudio en el 10 % de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la administración de uno o más medicamentos del estudio en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial (5 %).

Modificaciones de la dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos de la dosis en 14 % de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en 15 % de los pacientes.

Terapia de Combinación

En los estudios de Adcetris en terapia combinada, la neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 19 % y 7 % de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento de los pacientes requirió una reducción en la dosis de uno o más medicamentos del estudio para neutropenia y neutropenia febril, respectivamente. En los estudios de Adcetris en terapia combinada, la neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 1 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 17 % de los pacientes.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, se hicieron análisis periódicos de anticuerpos contra brentuximab vedotina a los pacientes empleando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Se observó mayor incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con anticuerpos frente brentuximab vedotina relativas a pacientes con resultados temporales positivos o negativos. La presencia de anticuerpos contra Adcetris no se correlacionó con

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris en suero y no resultó en una disminución de la eficacia de Adcetris.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega el estudio clínico ECHELON-2 en pacientes con linfoma periférico de células T CD30 positivo sin tratamiento previo, que comparó la terapia A-CHP versus terapia CHOP, fueron aleatorizados 452 pacientes, 226 en cada brazo, los resultados fueron evaluados tras 5 años de seguimiento evidenciando una sobrevida libre de progresión (SLP) 48.2% para el grupo del medicamento versus 20.8% para el grupo control (HR:0.71, IC95%: 0.54-0.93, P:0.011), la Sobrevida global (SG) (HR:0.66, IC95%: 0.46-0.95, P:0.02), datos ratificados en informes publicados recientemente. No surgieron señales de seguridad adicionales a las ya conocidas para brentuximab. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la de indicación "...en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo".

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones, dosificación y reacciones adversas solicitadas con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+, tras al menos, un tratamiento sistémico.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado

Adcetris®, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo.

Nueva dosificación:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de pacientes con HL previamente no tratado.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACGs sin tratamiento previo

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante de 6 a 8 ciclos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF, desde la primera dosis, para todos los pacientes con LACGs sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r/r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración

Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sea > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.

Monoterapia

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en Farmacocinética y en Estudios clínicos.

Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en Efectos Indeseables, Farmacocinética y Estudios clínicos.

Modificación y/o discontinuación de la dosis

Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia. Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada con monoterapia



Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía: motora, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación

Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de	Continuar con la misma dosis y	Continuar con la misma dosis y régimen

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los reflejos, sin pérdida de función)	régimen	
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria))	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a $\leq$ grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas Neuropatía motora: discontinuar el tratamiento
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

*Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático.

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Ver la Tablas 3 y tabla 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
Grado 1 ($<LLN - 1500/mm^3 < LLN - 1,5 \times 10^3/L$) o Grado 2 ($<1500 - 1000/mm^3 < 1,5 - 1,0 \times 10^3/L$)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 ($<1000 - 500/mm^3 < 1,0 - 0,5 \times 10^3/L$) o Grado 4 ($<500/mm^3 < 0,5 \times 10^3/L$)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a $\leq$ Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen ^b . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad.



a Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos.

b Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAEa])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 ($<LLN - 1500/mm^3$, $<LLN - 1,5 \times 10^9/L$) o Grado 2 ($<1500 - 1000/mm^3$, $<1,5 - 1,0 \times 10^9/L$) o Grado 3 ($<1000 - 500/mm^3$, $<1,0 - 0,5 \times 10^9/L$) o Grado 4 ($<500/mm^3$, $<0,5 \times 10^9/L$)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen. Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad; NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

a Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

Instrucciones para la reconstitución

Precauciones generales:

Seguir la técnica aséptica apropiada durante el manejo de Adcetris. Las medidas de seguridad recomendadas para el manejo y preparación incluyen ropa protectora, guantes y cabinas de bioseguridad con flujo laminar vertical. Los viales de Adcetris son envases de un solo uso. Cualquier vial parcialmente usado o soluciones para dosificación diluidas se deben desechar mediante procedimientos institucionales apropiados de eliminación de fármacos.

Determinación de la dosis (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN)

Cálculo de dosis para preparar la solución de infusión para una dosis de monoterapia normal:

- $(1,8 \text{ mg/kg}) \times \text{peso del paciente en kg} = \text{dosis en mg}$ Nota: si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe utilizar 100 kg.
- Para calcular la cantidad de ml: $(\text{Dosis en mg}) \text{ dividida por } (5 \text{ mg/ml, que es la concentración final en un vial reconstituido}) = \text{dosis en ml}$.



- c) Dado que de cada vial se pueden obtener 10 ml, calcular el número de viales necesarios para preparar la solución de infusión: (Dosis en ml) dividida por (10 ml/vial) = Número de viales que se deben usar.

Cálculo de la dosis para preparar la solución de infusión para una dosis de politerapia o una dosis reducida:

- a) $(1,2 \text{ mg/kg}) \times \text{peso del paciente en kg} = \text{dosis en mg}$. Nota: si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe utilizar 100 kg.
- b) Para calcular la cantidad de ml: (Dosis en mg) dividida por (5 mg/ml, que es la concentración final de un vial reconstituido) = dosis en ml.
- c) Dado que de cada vial se pueden obtener 10 ml, calcular el número de viales necesarios para preparar la solución de infusión: (Dosis en ml) dividida por (10 ml/vial) = Número de viales que se deben usar.

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de 50 mg de un solo uso se debe reconstituir únicamente en 10,5 ml de Agua para Inyectables*. Dirigir el chorro hacia la pared del vial y no directamente en el aglomerado. Girar suavemente el vial para facilitar la disolución. **NO AGITAR**. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora, clara a ligeramente opalescente con un pH final de 6,6. La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente en busca de material particulado o decoloración. Si se observa alguna decoloración o material particulado, la solución reconstituida se debe desechar. Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida puede almacenarse a 2 - 8 °C (**NO CONGELAR**) durante no más de 24 horas. Adcetris no contiene conservantes bacteriostáticos; desechar cualquier porción sobrante en el vial que no se utilice.

Preparación de la solución de infusión

No se conocen incompatibilidades entre Adcetris y las bolsas de cloruro de polivinilo, etileno-acetato de vinilo (EVA), poliolefina, polietileno (PE) o polipropileno (PP).

La cantidad apropiada de Adcetris reconstituido se retirará del (de los) vial(es) y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio para inyección al 0,9%, para lograr una concentración final de 0,4 a 1,8 mg/ml de brentuximab vedotina. Adcetris ya reconstituido también se puede diluir en dextrosa al 5 % en agua (D5W), o en solución de lactato de Ringer.

Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris. **NO AGITAR**. El exceso de agitación puede causar la formación de agregados.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No agregar otros medicamentos al equipo de infusión IV o a la solución para infusión de Adcetris preparada. La línea de infusión debe lavarse después de la administración con solución para preparaciones inyectables de cloruro de sodio al 0,9 %, dextrosa al 5 % en agua (D5W) o una solución de lactato de Ringer.

Después de la dilución, perfundir la solución de Adcetris inmediatamente a la velocidad de infusión recomendada, o almacenar la solución a 2 - 8 °C (NO CONG ELAR) y utilizarla dentro de un lapso de 24 horas.

El tiempo total de almacenamiento de la solución desde la reconstitución hasta el momento de la infusión no debe exceder las 24 horas.

Aguar estéril para inyectables (sin conservantes).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos Clínicos

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sLACG y LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y neutropenia.

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12 % de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves únicas al medicamento fue ≤ 1 %.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados nuevamente con Adcetris (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, que presentó una mayor incidencia (28 % vs 9 % en los estudios de fase 2 pivotaes) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina [AVD]; o ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [CHP]) para el tratamiento de pacientes con LH sin tratamiento previo, o LPCT sin tratamiento previo, respectivamente), consultar la información del producto.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios de Adcetris como politerapia en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y en 223 pacientes con LPCT sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia y disminución de peso.

En los estudios de Adcetris como politerapia se presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 34% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (5%), neutropenia (3%), neumonía (2%) y sepsis (2%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Las reacciones adversas de Adcetris se enuncian según la Clase de Órganos y Sistemas y Término Preferente del MedDRA (ver Tabla 5). Dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas aparecen en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Tabla 5. Reacciones adversas de Adcetris

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clase de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones ^a , Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones ^a , Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuentes		Disminución del apetito
Frecuentes	Hiperglucemia	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica ^a motora, mareos
Frecuentes	Mareos	
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares		

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuentes:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada, alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción ^a , prurito	Alopecia, erupción ^a
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, mialgia, dolor de espalda
Frecuentes	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión ^a	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la perfusión ^a , escalofríos
Poco frecuentes	Extravasación en la zona de la perfusión	
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

a Representa la agrupación de términos preferentes.

b Las reacciones relacionadas con la extravasación incluyen eritemas, dolor, hinchazón, formación de ampollas o denudación en la zona de la perfusión.

c Las reacciones relacionadas con la extravasación incluyen enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, formación de ampollas o desprendimiento en el lugar de la infusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris y se describen en detalle en la sección advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluidos desenlaces fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluidos desenlaces fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluidos desenlaces fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión, incluida anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas, incluida neutropenia febril
- Hiperglucemia
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluidos desenlaces fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos desenlaces fatales)

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•**Hepatotoxicidad (incluidos desenlaces fatales)** También se ha reportado pancreatitis aguda (incluidos desenlaces fatales) en pacientes que reciben Adcetris. Considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Eventos adversos condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 24 % de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes discontinuaron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia.

Terapia de Combinación

En los estudios de Adcetris en terapia combinada, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de uno o varios medicamentos del estudio en el 10 % de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la administración de uno o más medicamentos del estudio en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial (5 %).

Modificaciones de la dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos de la dosis en 14 % de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en 15 % de los pacientes.

Terapia de Combinación

En los estudios de Adcetris en terapia combinada, la neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 19 % y 7 % de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento de los pacientes requirió una reducción en la dosis de uno o más medicamentos del estudio para neutropenia y neutropenia febril, respectivamente. En los estudios de Adcetris en terapia combinada, la neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 1 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 17 % de los pacientes.

Inmunogenicidad

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos, se hicieron análisis periódicos de anticuerpos contra brentuximab vedotina a los pacientes empleando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Se observó mayor incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con anticuerpos frente brentuximab vedotina relativas a pacientes con resultados temporales positivos o negativos. La presencia de anticuerpos contra Adcetris no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris en suero y no resultó en una disminución de la eficacia de Adcetris.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al precepto concepto.

3.4.2.4. DARZALEX 20 MG/ML

Expediente : 20101895
Radicado : 20201250693 / 20211293325
Fecha : 22/12/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene daratumumab 20,0 mg.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

DARZALEX™ está indicado:

o 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.

o 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.

o 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.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o 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.

Contraindicaciones: (del registro)

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013356 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.4.2.11 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión CCDS 14 julio 2020 allegado mediante radicado 20211293325

Nuevas indicaciones

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía intravenosa

DARZALEX® debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación –Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- 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 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX® administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (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 de DARZALEX® 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX®, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX® administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX® 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX® administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX®, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX®, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRIIs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX®:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX®. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX® (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX® y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX® cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX® (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX®.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX®, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se 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

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

DARZALEX® es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX® se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX® (16 mg/kg)



	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX®.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX® y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX® como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

•Grado1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla5).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX® de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

•Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX®.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones relacionadas con la infusión

DARZALEX® puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX®.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión (ver sección Reacciones adversas). Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX®. Interrumpir la infusión de DARZALEX® por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), discontinuar permanentemente la administración de DARZALEX® e instituir el cuidado de emergencia apropiado (ver sección Dosificación y administración).

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX®. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX® 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® para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. 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 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión 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® 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 DARZALEX®. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX®.

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® y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX®. Manejar a los

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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®, suspender el tratamiento con DARZALEX® y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX® durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse DARZALEX® durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto. Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEX®.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de DARZALEX® para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con DARZALEX®, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

DARZALEX® tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa (ver sección Estudios clínicos).

Nuevas reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX® como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones relacionadas con la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológico de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.



Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacción adversa						
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX® para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas con los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX®, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas con la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX® a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX® fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX® debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX®



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX®, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas con la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX® en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX® la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX® antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX® después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX®, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación: Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKda: 36%, Kda: 27%; DKdb: 21%. aDonde 20/56 mg/m2de carfilzomib se administró dos veces a la semana. bDonde 20/70 mg/m2de carfilzomib se administró una vez a la semana. Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%,DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX®, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkda: 5%, Kda: 3%; DKdb: 0%.

a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^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.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX® a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basadas en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), 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 candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 24. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.4.2.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

En combinación con bortezumib, 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.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Nueva dosificación

Dosificación y administración Vía intravenosa

DARZALEX® debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación –Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de **DARZALEX®** en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



• Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX® administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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® en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de DARZALEX® 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el



esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX®, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX® administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con régimenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX® 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX® administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® con régimenes de dosificación de ciclos de 3 semanas



Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX®, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX®, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX®:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX®. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX® (ver sección Estudios clínicos).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX® y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX® cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX® (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX®.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX®, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se 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. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

DARZALEX® es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX® se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX® (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^a	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX®.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX® y manejar los síntomas.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX® como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

•**Grado 1-2 (leve a moderado):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).

•**Grado 3 (severo):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX® de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

•**Grado 4 (potencialmente fatal):** Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX®.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones relacionadas con la infusión

DARZALEX® puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX®.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión (ver sección Reacciones adversas). Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX®. Interrumpir la infusión de DARZALEX® por las RRI

Acta No. 12 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), descontinuar permanentemente la administración de DARZALEX® e instituir el cuidado de emergencia apropiado (ver sección Dosificación y administración).

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX®. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX® 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® para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. 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 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión 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® 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

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 DARZALEX®. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX®.

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® y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX®. 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®, suspender el tratamiento con DARZALEX® y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX® durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse DARZALEX® durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto. Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEX®.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de DARZALEX® para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con DARZALEX®, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

DARZALEX® tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa (ver sección Estudios clínicos).

Nuevas reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX® como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a $< 1\%$ para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones relacionadas con la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológico de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0



Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.



Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacción adversa						
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX® para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas con los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX®, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
Reacción adversa	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0

Sistema de clasificación de órganos	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
Reacción adversa	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas con la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX® a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX® fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX® debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX®



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX®, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas con la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX® en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX® la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX® antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX® después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX®, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación: Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKda: 36%, Kda: 27%; DKdb: 21%. A Donde 20/56 mg/m2 de carfilzomib se administró dos veces a la semana. bDonde 20/70 mg/m2 de carfilzomib se administró una vez a la semana. Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX®, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkda: 5%, Kda: 3%; DKdb: 0%.

a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^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.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX® a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), 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 candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 24. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión CCDS 14 julio 2020 allegados mediante radicado 20211293325.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 VERORAB®

Expediente : 34332
Radicado : 20211292749
Fecha : 23/12/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Virus contra la rabia (cepa wistar rabies pm/wi38 1503-3m) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI * potencia medida utilizando la prueba NIH antes y después de calentamiento a 37°C durante un mes

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicada para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición, como primo vacunación o como refuerzo

Contraindicaciones: (Del Registro)

Preexposición: contraindicaciones habituales de cualquier vacunación: la vacunación debe diferirse en caso de fiebre o enfermedad aguda.

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a uno de los excipientes, a la polimixina b, a la estreptomycinina o a la neomicina.

En todos los casos, debe valorarse la relación riesgo-beneficio. Postexposición: debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición.

Precauciones:

Son necesarios controles serológicos regulares. Estos controles serológicos se realizan mediante la verificación de la neutralización completa de un virus de prueba por el método rffit (prueba rápida de inhibición de foco fluorescente). Esta prueba debe efectuarse cada 6 meses en personas expuestas a un riesgo permanente, y cada 2 ó 3 años después de cada refuerzo en sujetos sometidos a una exposición discontinua. Si el índice de anticuerpos está por debajo de un título considerado como protector, 0,5ui/ml (rffit), debe administrarse una inyección de refuerzo.

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como, por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico de sus índices de anticuerpos entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el índice de anticuerpos está por debajo del título considerado como protector, 0,5ui/ml (rffit), debe administrarse una inyección suplementaria.

Advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado para hacer frente a una posible reacción anafiláctica inmediata después de la inyección de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina b, la estreptomycinina o la neomicina.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No debe inyectarse en la región del glúteo ya que se han observado los títulos de anticuerpos neutralizantes más débiles en esta región.

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 revisión local 16 Sep. 2021 allegado mediante radicado 20211292749

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis recomendada es de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Profilaxis de preexposición

Se administran tres dosis de 0,5 ml de VERORAB por vía intramuscular los días(D) D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21.

Las dosis de refuerzo dependerán del nivel de riesgo de exposición y de los controles serológicos de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacuna comuna vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

Profilaxis de post exposición

La profilaxis de postexposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y según corresponda, la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. La profilaxis de postexposición se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la sospecha de exposición al virus de la rabia. En todos los casos, se debe tratar la herida debidamente (lavado a fondo de todas las heridas por mordeduras y arañazos con jabón o detergente y gran cantidad de agua o agentes viricidas) inmediatamente o lo antes posible después de la exposición. Se debe realizar antes de administrar la vacuna o las inmunoglobulinas antirrábicas, cuando estén indicadas. La profilaxis de postexposición se adaptará en función de la categoría de la exposición, del estado del animal (ver tabla2) y del estado vacunal del paciente, de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver tabla 1, recomendaciones de la OMS).

La profilaxis de postexposición debe llevarse a cabo bajo supervisión médica y solamente en un centro antirrábico lo antes posible después de la exposición.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si es necesario, la profilaxis de postexposición deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.

Tabla 1: Guía de la OMS para la profilaxis postexposición en función de la gravedad de la exposición (adaptar de acuerdo con las recomendaciones oficiales locales).

Categoría de la exposición	Tipo de exposición a un animal doméstico o salvaje con sospecha o confirmación de padecer rabia o a un animal no disponible para su análisis	Profilaxis de postexposición recomendada
I	Contacto o alimentación del animal. Lamedura sobre piel intacta (sin exposición)	Ninguna, si puede hacerse una anamnesis ^(a) .
II	Piel expuesta mordisqueada Rasguños menores o excoriaciones, sin sangrado (exposición)	Administrar la vacuna inmediatamente. Interrumpir el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días ^(b) o si se demuestra que es negativo para rabia mediante técnicas de laboratorio adecuadas. Tratar como categoría III en caso de una exposición a murciélagos.
III	Mordedura(s) ^(c) o rasguño(s) que atraviesen la piel, lamedura sobre piel erosionada o contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura), exposición a murciélagos (exposición grave)	Administrar la vacuna inmediatamente y las inmunoglobulinas antirrábicas, preferiblemente lo antes posible después del inicio de la profilaxis de postexposición. Las inmunoglobulinas antirrábicas se pueden inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna. Interrumpir el tratamiento si el animal permanece sano durante la período de observación de 10 días ^(b) o si se demuestra que es negativo para rabia mediante técnicas de laboratorio adecuadas.

(a) Si se trata de un perro o un gato aparentemente sano que reside en una zona de bajo riesgo y que se somete a observación veterinaria, se puede retrasar el tratamiento (ver tabla 2).

(b) Este período de observación se aplica solo a gatos y perros. Con excepción de las especies en peligro de extinción o amenazadas, se debe sacrificar de manera compasiva a los animales domésticos y salvajes con sospecha de padecer rabia y se deben examinar los tejidos mediante técnicas de laboratorio adecuadas (ver tabla 2).

(c) Las mordeduras sufridas en particular en la cabeza, el cuello, la cara, las manos y los genitales son exposiciones de categoría III debido a la inervación abundante de estas áreas.



Tabla 2: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal (adaptar las recomendaciones de la OMS de acuerdo con las recomendaciones locales)

Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su análisis	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a)	Diferir el tratamiento antirrábico	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a)	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la exposición (ver tabla 1).

Profilaxis de postexposición de sujetos no inmunizados

•Protocolo Essen

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular los días D0, D3, D7, D14 y D28 (5 inyecciones de 0,5ml).

•Protocolo Zagreb (plan2-1-1)

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides el día D7 y una dosis el día D21 (4 inyecciones de 0,5 ml). En niños pequeños, la vacuna debe administrarse en la región anterolateral del músculo del muslo.



Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el animal con el que se ha tenido el contacto resulta no padecer de rabia tras la vigilancia veterinaria (ver tabla2).

Deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla1).

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

Profilaxis de postexposición de sujetos ya inmunizados

De acuerdo con las recomendaciones oficiales, esto solo se aplica a los sujetos que ya hayan recibido una profilaxis de preexposición, una profilaxis de postexposición o que hayan interrumpido la profilaxis de postexposición tras haber recibido al menos dos dosis de vacuna preparada a partir de un cultivo celular.

Los sujetos ya inmunizados deben recibir 1 dosis de vacuna (0,5 ml por vía intramuscular) el día D0 y 1 dosis el día D3.

Las inmunoglobulinas antirrábicas no están indicadas en este caso.

Sujetos inmunodeficientes

•Profilaxis de preexposición

En los sujetos inmunodeficientes, se debe realizar una prueba serológica de anticuerpos neutralizantes entre 2 y 4 semanas después de la vacunación para valorar la necesidad de administrar una dosis adicional de la vacuna.

•Profilaxis de postexposición

En los sujetos inmunodeficientes, se debe administrar un plan de vacunación postexposición completo. Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse en asociación con la vacuna en todas las exposiciones de categoría II y III (ver tabla 1).

Población pediátrica

Un niño debe recibir la misma dosis que un adulto (0,5 ml por vía IM).

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

La vacuna se administra por vía intramuscular, en la región anterolateral del músculo del muslo en bebés y niños pequeños o en el deltoides en niños mayores y adultos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No inyectar en la región del glúteo. No inyectar por vía intravascular.

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

Contraindicaciones

Profilaxis de preexposición

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes. La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

Profilaxis de postexposición

Debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Como con todas las vacunas, VERORAB pueden o proteger al 100% de las personas vacunadas. Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o aun antibiótico del mismo tipo.

Precauciones de empleo

Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente.

El recurso a controles serológicos (para valorar la seroconversión de los sujetos) debe valorarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como, por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico para comprobar que se ha inducido una respuesta inmunitaria indicadora de protección.

En los casos de vacunación postexposición, deben administrarse todas las dosis de la vacuna. Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse en asociación con la vacuna en todas las exposiciones de categoría II y III.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomicina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos.

Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja.

Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

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.

VERORAB contiene fenilalanina, potasio y sodio

VERORAB contiene 41microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5ml, equivalente a 0,68microgramos/kg en una persona que pesa 60kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para personas que sufren de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad genética poco común caracterizada por la incapacidad de eliminar la fenilalanina y su acumulación en el cuerpo. VERORAB contiene menos de 1mmol (39mg) de potasio y menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir, se considera básicamente "sin potasio" y "sin sodio".

Población pediátrica

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea con necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72horas después de administrar las dosis de primovacunación a bebés muy prematuros (nacidos tras 28semanas de gestación o menos) y en especial a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Un estudio de toxicidad en animales sobre la reproducción y el desarrollo, realizado con otra vacuna antirrábica inactivada producida en células VERO, no ha puesto de manifiesto ningún efecto dañino sobre la fertilidad de las hembras ni sobre el desarrollo pre y postnatal.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al aspecto clínico, el uso de vacunas antirrábicas (cepa "WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M" inactivada) en un número limitado de embarazos no ha demostrado ningún efecto malformativo o fetotóxico hasta ahora.

Profilaxis de preexposición

Debido a la gravedad de la enfermedad, se debe realizar la vacunación durante el embarazo según el plan habitual de vacunación, en caso de riesgo elevado de contaminación.

Profilaxis de postexposición

Debido a la gravedad de la enfermedad, el embarazo no constituye una contraindicación.

Lactancia

Se puede administrar la vacuna durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con VERORAB.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, más de 13000 sujetos, incluidos 1000 niños y adolescentes menores de 18 años, recibieron al menos una dosis de VERORAB.

Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad moderada y ocurrieron en los 3 primeros días después de la vacunación. La mayoría de las reacciones desaparecieron de 1 a 3 días tras su aparición.

Las reacciones adversas más frecuentes, en todos los grupos de edad (excepto en lactantes/niños menores de 24 meses) fueron cefaleas, malestar, mialgias y dolor en el lugar de la inyección.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los estudios clínicos y en la vigilancia tras la comercialización en todo el mundo. En la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes: ($\geq 1/100$ y $< 1/10$);
- Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$);

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

•Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas	Adultos ≥18 años	Población pediátrica menores de 18 años
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatías	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones alérgicas (p. ej., erupción, urticaria, prurito)	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas y angioedema	No conocida	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefaleas	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareos/Vértigo	Poco frecuente	-
Irritabilidad (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Somnolencia (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Insomnio (lactantes/niños pequeños)	-	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto		
Pérdida auditiva repentina que puede permanecer	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	Raro	-
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	Poco frecuente	-
Dolor abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente	-
Vómitos	-	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgias	Muy frecuente	Muy frecuente
Artralgia	Poco frecuente	-

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Reacciones adversas	Adultos ≥18 años	Población pediátrica menores de 18 años
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente
Eritema en el lugar de la inyección	Frecuente	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección	Frecuente	-
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Frecuente
Induración del lugar de la inyección	Frecuente	-
Malestar	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	
Fiebre	Frecuente	Frecuente
Astenia	Poco frecuente	-
Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente
Llanto desconsolado (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente

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.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com).

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los tratamientos inmunosupresores, incluido el tratamiento sistémico con corticosteroides a largo plazo, pueden interferir en la producción de anticuerpos y causar falla vacunal. Por lo tanto, se recomienda realizar una prueba serológica de 2 a 4 semanas después de la vacunación (ver sección 4.2).

VERORAB se puede asociar en la misma sesión de vacunación con una vacuna tifoidea poliosídica Vi si se utilizan dos lugares de inyección distintos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe cambiar en la Tabla 2: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal (adaptar las recomendaciones de la OMS de acuerdo con las recomendaciones locales) el siguiente texto “En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia” por “Los perros y gatos deben ser identificados y capturados para someterlos a observación en aislamiento durante diez días contados a partir del momento de la mordedura, bajo la vigilancia y manejo de la autoridad local de salud y personal especializado”, acorde con la Guía Práctica para la Atención Integral de Personas Agredidas por un Animal Potencialmente Transmisor de Rabia Colombiana.

En el apartado de notificación de sospechas de reacciones adversas debe incluir la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), acorde con la normativa vigente.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones y reacciones adversas incluyendo lo recomendado anteriormente.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis recomendada es de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Profilaxis de preexposición

Se administran tres dosis de 0,5 ml de VERORAB por vía intramuscular los días(D) D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21.

Las dosis de refuerzo dependerán del nivel de riesgo de exposición y de los controles serológicos de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacuna comuna vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

Profilaxis de post exposición

La profilaxis de postexposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y según corresponda, la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. La profilaxis de postexposición se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la sospecha de exposición al virus de la rabia. En todos los casos, se debe tratar la herida debidamente (lavado a fondo de todas las heridas por

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mordeduras y arañazos con jabón o detergente y gran cantidad de agua o agentes viricidas) inmediatamente o lo antes posible después de la exposición. Se debe realizar antes de administrar la vacuna o las inmunoglobulinas antirrábicas, cuando estén indicadas. La profilaxis de postexposición se adaptará en función de la categoría de la exposición, del estado del animal (ver tabla2) y del estado vacunal del paciente, de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver tabla 1, recomendaciones de la OMS).

La profilaxis de postexposición debe llevarse a cabo bajo supervisión médica y solamente en un centro antirrábico lo antes posible después de la exposición. Si es necesario, la profilaxis de postexposición deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.

Tabla 1: Guía de la OMS para la profilaxis postexposición en función de la gravedad de la exposición (adaptar de acuerdo con las recomendaciones oficiales locales).

Categoría de la exposición	Tipo de exposición a un animal doméstico o salvaje con sospecha o confirmación de padecer rabia o a un animal no disponible para su análisis	Profilaxis de postexposición recomendada
I	Contacto o alimentación del animal. Lamedura sobre piel intacta (sin exposición)	Ninguna, si puede hacerse una anamnesis ^(a) .
II	Piel expuesta mordisqueada Rasguños menores o excoriaciones, sin sangrado (exposición)	Administrar la vacuna inmediatamente. Interrumpir el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días ^(b) o si se demuestra que es negativo para rabia mediante técnicas de laboratorio adecuadas. Tratar como categoría III en caso de una exposición a murciélagos.
III	Mordedura(s) ^(c) o rasguño(s) que atraviesen la piel, lamedura sobre piel erosionada o contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura), exposición a murciélagos (exposición grave)	Administrar la vacuna inmediatamente y las inmunoglobulinas antirrábicas, preferiblemente lo antes posible después del inicio de la profilaxis de postexposición. Las inmunoglobulinas antirrábicas se pueden inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna. Interrumpir el tratamiento si el animal permanece sano durante la período de observación de 10 días ^(b) o si se demuestra que es negativo para rabia mediante técnicas de laboratorio adecuadas.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(a) Si se trata de un perro o un gato aparentemente sano que reside en una zona de bajo riesgo y que se somete a observación veterinaria, se puede retrasar el tratamiento (ver tabla 2).

(b) Este período de observación se aplica solo a gatos y perros. Con excepción de las especies en peligro de extinción o amenazadas, se debe sacrificar de manera compasiva a los animales domésticos y salvajes con sospecha de padecer rabia y se deben examinar los tejidos mediante técnicas de laboratorio adecuadas (ver tabla 2).

(c) Las mordeduras sufridas en particular en la cabeza, el cuello, la cara, las manos y los genitales son exposiciones de categoría III debido a la innervación abundante de estas áreas.

Tabla 2: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal. (adaptar las recomendaciones de la OMS de acuerdo con las recomendaciones locales)

Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su análisis	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a)	Diferir el tratamiento antirrábico	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a)	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la exposición (ver tabla 1).

Profilaxis de postexposición de sujetos no inmunizados

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Protocolo Essen

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular los días D0, D3, D7, D14 y D28 (5 inyecciones de 0,5ml).

•Protocolo Zagreb (plan2-1-1)

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides el día D7 y una dosis el día D21 (4 inyecciones de 0,5 ml). En niños pequeños, la vacuna debe administrarse en la región anterolateral del músculo del muslo.

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el animal con el que se ha tenido el contacto resulta no padecer de rabia tras la vigilancia veterinaria (ver tabla2).

Deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla1).

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

Profilaxis de postexposición de sujetos ya inmunizados

De acuerdo con las recomendaciones oficiales, esto solo se aplica a los sujetos que ya hayan recibido una profilaxis de preexposición, una profilaxis de postexposición o que hayan interrumpido la profilaxis de postexposición tras haber recibido al menos dos dosis de vacuna preparada a partir de un cultivo celular.

Los sujetos ya inmunizados deben recibir 1 dosis de vacuna (0,5 ml por vía intramuscular) el día D0 y 1 dosis el día D3.

Las inmunoglobulinas antirrábicas no están indicadas en este caso.

Sujetos inmunodeficientes

•Profilaxis de preexposición

En los sujetos inmunodeficientes, se debe realizar una prueba serológica de anticuerpos neutralizantes entre 2 y 4 semanas después de la vacunación para valorar la necesidad de administrar una dosis adicional de la vacuna.

•Profilaxis de postexposición

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los sujetos inmunodeficientes, se debe administrar un plan de vacunación postexposición completo. Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse en asociación con la vacuna en todas las exposiciones de categoría II y III (ver tabla 1).

Población pediátrica

Un niño debe recibir la misma dosis que un adulto (0,5 ml por vía IM).

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

La vacuna se administra por vía intramuscular, en la región anterolateral del músculo del muslo en bebés y niños pequeños o en el deltoides en niños mayores y adultos.

No inyectar en la región del glúteo. No inyectar por vía intravascular.

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

Contraindicaciones

Profilaxis de preexposición

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes. La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

Profilaxis de postexposición

Debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Como con todas las vacunas, VERORAB pueden o proteger al 100% de las personas vacunadas. Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o aun antibiótico del mismo tipo.

Precauciones de empleo

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente.

El recurso a controles serológicos (para valorar la seroconversión de los sujetos) debe valorarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como, por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico para comprobar que se ha inducido una respuesta inmunitaria indicadora de protección.

En los casos de vacunación postexposición, deben administrarse todas las dosis de la vacuna. Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse en asociación con la vacuna en todas las exposiciones de categoría II y III.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos.

Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja.

Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

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.

VERORAB contiene fenilalanina, potasio y sodio

VERORAB contiene 41microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5ml, equivalente a 0,68microgramos/kg en una persona que pesa 60kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para personas que sufren de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



genética poco común caracterizada por la incapacidad de eliminar la fenilalanina y su acumulación en el cuerpo.

VERORAB contiene menos de 1mmol (39mg) de potasio y menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir, se considera básicamente "sin potasio" y "sin sodio".

Población pediátrica

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea con necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas después de administrar las dosis de primovacuna a bebés muy prematuros (nacidos tras 28 semanas de gestación o menos) y en especial a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Un estudio de toxicidad en animales sobre la reproducción y el desarrollo, realizado con otra vacuna antirrábica inactivada producida en células VERO, no ha puesto de manifiesto ningún efecto dañino sobre la fertilidad de las hembras ni sobre el desarrollo pre y postnatal.

En cuanto al aspecto clínico, el uso de vacunas antirrábicas (cepa "WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M" inactivada) en un número limitado de embarazos no ha demostrado ningún efecto malformativo o fetotóxico hasta ahora.

Profilaxis de preexposición

Debido a la gravedad de la enfermedad, se debe realizar la vacunación durante el embarazo según el plan habitual de vacunación, en caso de riesgo elevado de contaminación.

Profilaxis de postexposición

Debido a la gravedad de la enfermedad, el embarazo no constituye una contraindicación.

Lactancia

Se puede administrar la vacuna durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con VERORAB.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, más de 13000 sujetos, incluidos 1000 niños y adolescentes menores de 18 años, recibieron al menos una dosis de VERORAB.

Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad moderada y ocurrieron en los 3 primeros días después de la vacunación. La mayoría de las reacciones desaparecieron de 1 a 3 días tras su aparición.

Las reacciones adversas más frecuentes, en todos los grupos de edad (excepto en lactantes/niños menores de 24 meses) fueron cefaleas, malestar, mialgias y dolor en el lugar de la inyección.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los estudios clínicos y en la vigilancia tras la comercialización en todo el mundo. En la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes: ($\geq 1/100$ y $< 1/10$);
- Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Adultos ≥18 años	Población pediátrica menores de 18 años
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatías	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones alérgicas (p. ej., erupción, urticaria, prurito)	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas y angioedema	No conocida	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefaleas	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareos/Vértigo	Poco frecuente	-
Irritabilidad (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Somnolencia (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Insomnio (lactantes/niños pequeños)	-	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto		
Pérdida auditiva repentina que puede permanecer	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	Raro	-
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	Poco frecuente	-
Dolor abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente	-
Vómitos	-	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgias	Muy frecuente	Muy frecuente
Artralgia	Poco frecuente	-

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Adultos ≥18 años	Población pediátrica menores de 18 años
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente
Eritema en el lugar de la inyección	Frecuente	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección	Frecuente	-
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Frecuente
Induración del lugar de la inyección	Frecuente	-
Malestar	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	
Fiebre	Frecuente	Frecuente
Astenia	Poco frecuente	-
Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente
Llanto desconsolado (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente

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 notificarlas sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com).

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los tratamientos inmunosupresores, incluido el tratamiento sistémico con corticosteroides a largo plazo, pueden interferir en la producción de anticuerpos y causar falla vacunal. Por lo tanto, se recomienda realizar una prueba serológica de 2 a 4 semanas después de la vacunación (ver sección 4.2).

VERORAB se puede asociar en la misma sesión de vacunación con una vacuna tifoidea poliosídica Vi si se utilizan dos lugares de inyección distintos.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto incluyendo las recomendaciones anteriores.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20201185376 / 20211195466 / 20211242352
Fecha : 16/11/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.
Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación,

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos.

En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg; 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.				
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Psoriasis en placas:

Pacientes adultos

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

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. 2021009347 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto NPI NA del 24 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211195466
- Información para prescribir NPI NA del 24 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211195466
- Declaración sucinta NSSNAv2.7 del 24 de noviembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211195466

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2021, numeral 3.6.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Cada mL contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos.

En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg; 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.

2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antisecukinumábicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antisecukinumábicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Psoriasis en placas:

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea cada mes.



Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 13.1.17.N10 – 5.2.0.0.N10

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto NPI NA del 24 de noviembre de 2020 y la información para prescribir NPI NA del 24 de noviembre de 2020 y declaración sucinta NSSNAv2.7 del 24 de noviembre 2020 allegados mediante radicado No. 20211195466.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.1 del producto COSENTYX se considera que:

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

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

3.6.2 UMAN ALBUMIN 200 g/L

Expediente : 19965761
Radicado : 20201157361 / 20201181258 / 20211215131 / 20211248702
Fecha : 24/11/2021
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición:

Un vial de 50 mL contiene albúmina humana equivalente a 10 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia del volumen y es apropiado el uso de un coloide. La escogencia de albúmina antes que un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con UMAN ALBUMIN si en el pasado ha mostrado algún síntoma de respuesta alérgica (hipersensibilidad) a preparaciones de albúmina, informe a su médico o a su enfermera. En caso de sospecha de reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico hay que interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock deben seguirse la pauta médica estándares para el tratamiento del shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en situaciones donde la hipovolemia (aumento de la parte líquida de la sangre) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) puedan representar un riesgo especial.

Informe al médico si padece alguna de las siguientes enfermedades:

- Insuficiencia cardíaca descompensada (falla de la función cardíaca)
- Hipertensión (presión arterial alta)
- Varices esofágicas (dilatación de las venas en el esófago)
- Edema pulmonar (acumulación de líquido en los pulmones)
- Diátesis hemorrágica (predisposición a sangrado anormal)
- Anemia grave
- Anuria renal o post-renal (ausencia de producción de orina)

El efecto coloide osmótico de la albumina humana 200 o 250g/l es aproximadamente cuatro veces superior al del plasma humano. Por lo tanto, cuando se le administre albumina concentrada, el médico debe asegurarse que usted este adecuadamente hidratado y lo debe monitorizarle cuidadosamente para evitar una sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana de 200-250 g/l tienen un contenido relativamente bajo en electrolitos, comparado con las soluciones de albumina humana de 40-50 g/l.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si la dosis y la velocidad de perfusión son demasiado elevadas puede producirse un aumento del volumen sanguíneo (hipervolemia). En este caso usted puede experimentar algunos síntomas como dolor de cabeza, disnea (dificultad respiratoria), congestión de la vena yugular, incremento de la tensión arterial, aumento de la presión venosa central y edema pulmonar. Si es alérgico (hipersensible) a las preparaciones de albúmina o cualquier de los demás componentes no use UMAN ALBUMIN.

Embarazo y lactancia

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad de UMAN ALBUMIN para su utilización durante el embarazo. Sin embargo, la experiencia clínica con albúmina indica que no se esperan efectos perjudiciales durante el embarazo, o para el feto o el neonato. No se han realizado estudios de reproducción animal con UMAN ALBUMIN. No obstante, la albúmina humana es un componente normal de la sangre humana.

-En general, debe prestarse atención especial cuando se realiza la sustitución de volumen de plasma en pacientes embarazadas. Conducción de vehículos y operación de máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se adoptan una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y mezcla de plasma para detectar signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además medidas durante el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de infecciones no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

No existen informes de transmisiones de virus con albumina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante los procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se reciba una dosis de UMAN ALBUMIN, se registre el nombre y número de lote del producto para llevar un registro de los lotes utilizados.

Pacientes con insuficiencia renal

UMAN ALBUMIN puede administrarse a pacientes sometidos a diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado es menor de 200 g/l.

Otros medicamentos y UMAN ALBUMIN

- Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.
- Se desconoce si existen interacciones específicas de la albumina humana con otros medicamentos.
- Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

UMAN ALBUMIN contiene sodio Este medicamento contiene hasta 157 mg de sodio (componente principal de la sal de cocina/de mesa) por vial de 50 ml y 314 mg por vial de 100 ml., esto es equivalente al 7,85% para el vial de 50 ml y al 15,7% para el vial de 100 ml de la ingesta dietética máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, se puede presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. En raras ocasiones pueden aparecer reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas.

Estas reacciones suelen remitir rápidamente cuando se disminuye la velocidad de perfusión o cuando ésta se suspende.

En casos muy raros pueden aparecer reacciones graves como shock. En este caso, la perfusión debe suspenderse y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

Interacciones:

Otros medicamentos y UMAN ALBUMIN

Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Se desconoce si existen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente. La dosis requerida depende de la talla del paciente, la gravedad del trauma o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. Para determinar la dosis requerida se deben utilizar medidas de adecuación del volumen de sangre circulante y no de los niveles plasmáticos de albúmina.

Si se va a administrar albúmina humana,

- Presión arterial y frecuencia cardíaca
- Presión venosa central
- Presión de enclavamiento arterial pulmonar

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Diuresis
- Electrolitos
- El hematocrito hemoglobina

UMAN ALBUMIN puede administrarse a niños prematuros y pacientes bajo diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado no es superior a 200 g/l.

La albúmina humana se puede administrar directamente por vía intravenosa o también diluirse en una solución isotónica (por ejemplo, 5% de glucosa o 0,9% de cloruro sódico). Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección, ya que podría provocar hemólisis en los receptores.

La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias específicas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de eliminación. Si se administran grandes volúmenes, el producto debe llevarse a temperatura ambiente o corporal, antes de su utilización.

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. 2021010450 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Un vial de 50 mL contiene albúmina humana equivalente a 10 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia del volumen y es apropiado el uso de un coloide. La escogencia de albúmina antes que un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con UMAN ALBUMIN si en el pasado ha mostrado algún síntoma de respuesta alérgica (hipersensibilidad) a preparaciones de albúmina, informe a su médico o a su enfermera. En caso de sospecha de reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico hay que interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock deben seguirse la pauta médica estándares para el tratamiento del shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en situaciones donde la hipovolemia (aumento de la parte líquida de la sangre) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) puedan representar un riesgo especial.

Informe al médico si padece alguna de las siguientes enfermedades:

- Insuficiencia cardíaca descompensada (falla de la función cardíaca)
- Hipertensión (presión arterial alta)
- Varices esofágicas (dilatación de las venas en el esófago)
- Edema pulmonar (acumulación de líquido en los pulmones)
- Diátesis hemorrágica (predisposición a sangrado anormal)
- Anemia grave
- Anuria renal o post-renal (ausencia de producción de orina)

El efecto coloide osmótico de la albumina humana 200 o 250g/l es aproximadamente cuatro veces superior al del plasma humano. Por lo tanto, cuando se le administre albumina concentrada, el médico debe asegurarse que usted este adecuadamente hidratado y lo debe monitorizarle cuidadosamente para evitar una sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana de 200-250 g/l tienen un contenido relativamente bajo en electrolitos, comparado con las soluciones de albumina humana de 40-50 g/l.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si la dosis y la velocidad de perfusión son demasiado elevadas puede producirse un aumento del volumen sanguíneo (hipervolemia). En este caso usted puede

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



experimentar algunos síntomas como dolor de cabeza, disnea (dificultad respiratoria), congestión de la vena yugular, incremento de la tensión arterial, aumento de la presión venosa central y edema pulmonar. Si es alérgico (hipersensible) a las preparaciones de albúmina o cualquier de los demás componentes no use UMAN ALBUMIN.

Embarazo y lactancia

-No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad de UMAN ALBUMIN para su utilización durante el embarazo. Sin embargo, la experiencia clínica con albúmina indica que no se esperan efectos perjudiciales durante el embarazo, o para el feto o el neonato. No se han realizado estudios de reproducción animal con UMAN ALBUMIN. No obstante, la albúmina humana es un componente normal de la sangre humana.

-En general, debe prestarse atención especial cuando se realiza la sustitución de volumen de plasma en pacientes embarazadas. Conducción de vehículos y operación de máquinas No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se adoptan una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y mezcla de plasma para detectar signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además medidas durante el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de infecciones no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

No existen informes de transmisiones de virus con albumina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante los procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se reciba una dosis de UMAN ALBUMIN, se registre el nombre y número de lote del producto para llevar un registro de los lotes utilizados.

Pacientes con insuficiencia renal

UMAN ALBUMIN puede administrarse a pacientes sometidos a diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado es menor de 200 g/l.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros medicamentos y UMAN ALBUMIN

- Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.
- Se desconoce si existen interacciones específicas de la albumina humana con otros medicamentos.
- Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

UMAN ALBUMIN contiene sodio Este medicamento contiene hasta 157 mg de sodio (componente principal de la sal de cocina/de mesa) por vial de 50 ml y 314 mg por vial de 100 ml., esto es equivalente al 7,85% para el vial de 50 ml y al 15,7% para el vial de 100 ml de la ingesta dietética máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, se puede presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. En raras ocasiones pueden aparecer reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas.

Estas reacciones suelen remitir rápidamente cuando se disminuye la velocidad de perfusión o cuando ésta se suspende.

En casos muy raros pueden aparecer reacciones graves como shock. En este caso, la perfusión debe suspenderse y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

Interacciones:

Otros medicamentos y UMAN ALBUMIN

Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Se desconoce si existen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente. La dosis requerida depende de la talla del paciente, la gravedad del trauma o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. Para determinar la dosis requerida se deben utilizar medidas de adecuación del volumen de sangre circulante y no de los niveles plasmáticos de albúmina.

Si se va a administrar albúmina humana,

- Presión arterial y frecuencia cardiaca
- Presión venosa central
- Presión de enclavamiento arterial pulmonar
- Diuresis
- Electrolitos
- El hematocrito hemoglobina

UMAN ALBUMIN puede administrarse a niños prematuros y pacientes bajo diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado no es superior a 200 g/l.

La albúmina humana se puede administrar directamente por vía intravenosa o también diluirse en una solución isotónica (por ejemplo, 5% de glucosa o 0,9% de cloruro sódico). Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección, ya que podría provocar hemólisis en los receptores.

La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias específicas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de eliminación.

Si se administran grandes volúmenes, el producto debe llevarse a temperatura ambiente o corporal, antes de su utilización.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto UMAN ALBUMIN 200G/L se considera que:

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

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.6.3. FABRAZYME 5mg

Expediente : 19951125
Radicado : 20201215020 / 20211288586
Fecha : 20/12/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 5,5 mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrato con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embrionario debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Madres lactantes

Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir $> 7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antihipertensivos y antihistamínicos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Inmunogenia

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥ 12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen ≥ 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014436 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 numeral 3.6.17, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión resolución 2021042969 de 28 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20201098236
- Información para prescribir versión resolución 2021042969 de 28 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20201098236
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201098236

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.17., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 5,5 mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Categoría B

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embrionario debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Madres lactantes

Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3 plasmática (es decir $> 7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Inmunogenia

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥ 12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radio inmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen ≥ 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N60

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.4 del producto FABRAZYME se considera que:

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

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

3.6.4. LANTUS ® 100 U / ML

Expediente : 19914262
Radicado : 20211074493 / 20211292601
Fecha : 22/12/2021
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada ml contiene 3,6378 mg de la sustancia activa Insulina Glargina, que corresponden a 100 U

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Lantus® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

· Hipoglucemia:

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- en quienes el control glucémico se mejora notablemente
- en quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- en pacientes ancianos
- en quienes presentan neuropatía autonómica
- en pacientes con larga historia de diabetes
- en pacientes con enfermedad psiquiátrica
- en pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- Enfermedades intercurrentes:

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

- Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Lantus®

Los cartuchos de Lantus® sólo deben utilizarse con los dispositivos siguientes: AutoPen® ó KlikStar® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable, dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con estos dispositivos.

Reacciones adversas:

- Hipoglucemia:

La hipoglucemia, en general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina.

Como con todas las insulinas, los episodios severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglucemia pueden ser amenazantes para la vida.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, cuanto mayor y más rápido sea el descenso de la glucosa en sangre, más marcados son el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- Ojos:

Un cambio marcado en el control glucémico puede causar deterioro visual transitorio debido a alteración temporal de la turgencia y el índice refractivo de los cristalinos.

Un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, como para todos los regímenes insulínicos, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no es tratada con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden tener como resultado una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Igual que con cualquier terapia insulínica, en el sitio de la inyección puede presentarse lipodistrofia que demore la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos, en regímenes que incluyeron Lantus®, se observó lipohipertrofia entre el 1% y el 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue poco común. Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Sitio de la inyección y reacciones alérgicas:

En los estudios clínicos, en los regímenes que incluyeron lantus®, se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas, edema o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas en el sitio de la inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y choque, y pueden amenazar la vida.

- Otras reacciones:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina se observaron tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como en los de insulina glargina con incidencia similar. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos a la insulina puede requerir ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

La insulina puede causar, en casos raros, retención de sodio y edema, particularmente si un pobre control metabólico previo es mejorado mediante una terapia insulínica intensiva.

Se han reportado errores en la medicación en los cuales otras insulinas, particularmente insulinas de acción corta, se han administrado accidentalmente en lugar de la insulina glargina.

Población pediátrica

El perfil de seguridad para pacientes ≤ 18 años de edad es similar que el perfil de seguridad para pacientes > 18 años. No hay datos de seguridad de estudios clínicos disponibles en pacientes menores de 2 años.

Interacciones:

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina glargina y particularmente un estrecho monitoreo.

Las sustancias que pueden aumentar el efecto reductor de la glucosa en sangre (efecto hipoglucemiante) y la susceptibilidad a la hipoglucemia incluyen: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y los antibióticos de tipo sulfonamidas.

Las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante incluyen los corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (p.ej., epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagón, isoniazida, derivados de fenotiazina, somatotropina, hormonas tiroideas, estrógenos y progestágenos (p.ej., anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (p.ej., olanzapina y clozapina).

Los Betabloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Lantus® contiene insulina glargina, que es análogo recombinante de la insulina humana, equipotente a la insulina humana. Tiene un perfil reductor de la glucosa carente de picos con una duración de acción prolongada.

Lantus® se administra por vía subcutánea una vez al día. Puede administrarse en cualquier momento del día, sin embargo, debe administrarse a la misma hora cada día.

Los niveles deseados de glucosa sanguínea, así como las dosis y el momento de administración de los medicamentos antidiabéticos deben ser determinados y ajustados individualmente.

Puede requerirse ajuste de la dosis si, por ejemplo, el peso del paciente o su estilo de vida cambian, o cuando se modifica el momento de administración de la insulina o cuando otras circunstancias incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia o la hiperglucemia. Cualquier modificación de la dosis de insulina deberá realizarse con precaución y sólo bajo supervisión médica.

Lantus® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección en este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

En regímenes de inyección basal-bolos, usualmente se administra 40-60% de la dosis diaria como insulina glargina para cubrir los requerimientos basales de insulina.

La dosificación de la insulina glargina debe ajustarse individualmente. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Lantus® también puede administrarse conjuntamente con medicamentos antidiabéticos orales.

En un estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían antidiabéticos orales, la terapia combinada se inició con una dosis de insulina glargina de 10 UI una vez al día y el régimen de tratamiento se ajustó posteriormente en forma individual.

La monitorización de la glucosa sanguínea se recomienda en todos los pacientes con diabetes.

•Transferencia de otras insulinas a Lantus ®

Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia u otra de acción prolongada a un régimen con Lantus®, la cantidad y el momento de

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de la insulina de acción corta o del análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede requerir ajustes.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, cuando los pacientes son transferidos de insulina glargina 300 Unidades / ml, una vez al día, a Lantus® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Lantus® es el 80% de dosis de la insulina glargina 300 Unidades/ml que se está descontinuando.

En los estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH o ultra lenta una vez al día a Lantus® una vez al día, la dosis inicial usualmente no se modificó (cantidad de Unidades Internacionales, UI, de Lantus® por día, igual a UI de insulina NPH).

En los estudios cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a Lantus® una vez al día al momento de acostarse, para reducir el riesgo de hipoglucemia, la dosis inicial (UI), usualmente se redujo en aproximadamente un 20% (comparada con el total de UI diarias de insulina NPH) y se ajustó luego con base en la respuesta del paciente.

Durante la transferencia y en las semanas iniciales subsiguientes, se recomienda un programa riguroso de monitoreo metabólico bajo supervisión médica. Como sucede con todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para los pacientes que, debido a anticuerpos contra la insulina humana, requieren dosis elevadas de insulina y pueden experimentar una marcada mejoría de la respuesta a la insulina con insulina glargina.

Con el mejor control metabólico y el resultante incremento de la sensibilidad a la insulina (reducción de los requerimientos de insulina) pueden hacerse necesarios ajustes adicionales de la dosis de Lantus® y de las otras insulinas o medicamentos antidiabéticos orales en el régimen.

•Mezcla/dilución

Lantus® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. Mezclarlo puede cambiar el perfil tiempo/ acción de Lantus® y causar su precipitación.

Lantus® no debe ser diluido. La dilución puede cambiar el perfil tiempo/acción de Lantus®

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. 2021014825 emitido mediante Acta No. 11 de 2021 numeral 3.6.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Revisión local 23 de noviembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211292601
- Información para prescribir versión Revisión local 23 de noviembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211292601

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2021, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada ml contiene 3,6378 mg de la sustancia activa Insulina Glargina, que corresponden a 100 U

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

Lantus® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

· Hipoglucemia:

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- en quienes el control glucémico se mejora notablemente
- en quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- en pacientes ancianos
- en quienes presentan neuropatía autonómica
- en pacientes con larga historia de diabetes
- en pacientes con enfermedad psiquiátrica
- en pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos
- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

• **Enfermedades intercurrentes:**

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

• **Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Lantus®**

Los cartuchos de Lantus® sólo deben utilizarse con los dispositivos siguientes: AutoPen® ó KlikStar® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable, dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con estos dispositivos.

Reacciones adversas:

- **Hipoglucemia:**

La hipoglucemia, en general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina.

Como con todas las insulinas, los episodios severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglucemia pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, cuanto mayor y más rápido sea el descenso de la glucosa en sangre, más marcados son el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- **Ojos:**

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un cambio marcado en el control glucémico puede causar deterioro visual transitorio debido a alteración temporal de la turgencia y el índice refractivo de los cristalinos.

Un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, como para todos los regímenes insulínicos, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no es tratada con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden tener como resultado una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Igual que con cualquier terapia insulínica, en el sitio de la inyección puede presentarse lipodistrofia que demore la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos, en regímenes que incluyeron Lantus®, se observó lipohipertrofia entre el 1% y el 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue poco común. Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Sitio de la inyección y reacciones alérgicas:

En los estudios clínicos, en los regímenes que incluyeron lantus®, se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas, edema o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas en el sitio de la inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y choque, y pueden amenazar la vida.

- Otras reacciones:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina.

En los estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina se observaron tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como en los de insulina glargina con incidencia similar. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos a la insulina puede requerir ajuste

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

La insulina puede causar, en casos raros, retención de sodio y edema, particularmente si un pobre control metabólico previo es mejorado mediante una terapia insulínica intensiva.

Se han reportado errores en la medicación en los cuales otras insulinas, particularmente insulinas de acción corta, se han administrado accidentalmente en lugar de la insulina glargina.

Población pediátrica

El perfil de seguridad para pacientes ≤ 18 años de edad es similar que el perfil de seguridad para pacientes > 18 años. No hay datos de seguridad de estudios clínicos disponibles en pacientes menores de 2 años.

Interacciones:

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina glargina y particularmente un estrecho monitoreo.

Las sustancias que pueden aumentar el efecto reductor de la glucosa en sangre (efecto hipoglucemiante) y la susceptibilidad a la hipoglucemia incluyen: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y los antibióticos de tipo sulfonamidas.

Las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante incluyen los corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (p.ej., epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagón, isoniazida, derivados de fenotiazina, somatotropina, hormonas tiroideas, estrógenos y progestágenos (p.ej., anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (p.ej., olanzapina y clozapina).

Los Betabloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Lantus® contiene insulina glargina, que es análogo recombinante de la insulina humana, equipotente a la insulina humana. Tiene un perfil reductor de la glucosa carente de picos con una duración de acción prolongada.

Lantus® se administra por vía subcutánea una vez al día. Puede administrarse en cualquier momento del día, sin embargo, debe administrarse a la misma hora cada día.

Los niveles deseados de glucosa sanguínea, así como las dosis y el momento de administración de los medicamentos antidiabéticos deben ser determinados y ajustados individualmente.

Puede requerirse ajuste de la dosis si, por ejemplo, el peso del paciente o su estilo de vida cambian, o cuando se modifica el momento de administración de la insulina o cuando otras circunstancias incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia o la hiperglucemia. Cualquier modificación de la dosis de insulina deberá realizarse con precaución y sólo bajo supervisión médica.

Lantus® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección en este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

En regímenes de inyección basal-bolos, usualmente se administra 40-60% de la dosis diaria como insulina glargina para cubrir los requerimientos basales de insulina.

La dosificación de la insulina glargina debe ajustarse individualmente. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Lantus® también puede administrarse conjuntamente con medicamentos antidiabéticos orales.

En un estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían antidiabéticos orales, la terapia combinada se inició con una dosis de insulina glargina de 10 UI una vez al día y el régimen de tratamiento se ajustó posteriormente en forma individual.

La monitorización de la glucosa sanguínea se recomienda en todos los pacientes con diabetes.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Transferencia de otras insulinas a Lantus ®

Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia u otra de acción prolongada a un régimen con Lantus®, la cantidad y el momento de administración de la insulina de acción corta o del análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede requerir ajustes.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, cuando los pacientes son transferidos de insulina glargina 300 Unidades / ml, una vez al día, a Lantus® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Lantus® es el 80% de dosis de la insulina glargina 300Unidades/ml que se está descontinuando.

En los estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH o ultra lenta una vez al día a Lantus® una vez al día, la dosis inicial usualmente no se modificó (cantidad de Unidades Internacionales, UI, de Lantus® por día, igual a UI de insulina NPH).

En los estudios cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a Lantus® una vez al día al momento de acostarse, para reducir el riesgo de hipoglucemia, la dosis inicial (UI), usualmente se redujo en aproximadamente un 20% (comparada con el total de UI diarias de insulina NPH) y se ajustó luego con base en la respuesta del paciente.

Durante la transferencia y en las semanas iniciales subsiguientes, se recomienda un programa riguroso de monitoreo metabólico bajo supervisión médica. Como sucede con todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para los pacientes que, debido a anticuerpos contra la insulina humana, requieren dosis elevadas de insulina y pueden experimentar una marcada mejoría de la respuesta a la insulina con insulina glargina.

Con el mejor control metabólico y el resultante incremento de la sensibilidad a la insulina (reducción de los requerimientos de insulina) pueden hacerse necesarios ajustes adicionales de la dosis de Lantus® y de las otras insulinas o medicamentos antidiabéticos orales en el régimen.

•Mezcla/dilución

Lantus® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. Mezclarlo puede cambiar el perfil tiempo/ acción de Lantus® y causar su precipitación.

Lantus® no debe ser diluido. La dilución puede cambiar el perfil tiempo/acción de Lantus®

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Revisión local 23 de noviembre de 2021 y la información para prescribir versión Revisión local 23 de noviembre de 2021 allegados mediante radicado No. 20211292601.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.1 del producto LANTUS ® 100 U / ML se considera que:

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

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

3.6.5. REPLAGAL

Expediente : 20020941
Radicado : 20211291727
Fecha : 22/12/2021
Interesado : Baxalta Colombia SAS.

Composición: Cada vial de 3,5 ml contiene 3,5 mg de Agalsidasa alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Replagal está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Reacciones idiosincráticas relacionadas con la infusión

13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos ha experimentado reacciones idiosincráticas relacionadas con infusión. Cuatro de 17 (23,5%) niños ≥ 7 años de edad reclutados en ensayos clínicos experimentaron al menos una reacción a la infusión en un periodo de 4,5 años de tratamiento (duración media de aproximadamente 4 años). Tres de 8 (37,5%) niños < 7 años de edad experimentaron por lo menos una reacción relacionadas con la infusión durante un periodo promedio de observación de 4,2 años. Los síntomas más comunes han sido escalofríos, cefalea, náuseas, pirexia, ruborización y fatiga. Las reacciones graves a la infusión se han informado con poca frecuencia; los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con laringoespasmo, inflamación de la lengua y estridor. Otros síntomas relacionados con la infusión pueden incluir mareo e hiperhidrosis. Una revisión de los eventos cardíacos mostro que las reacciones a la infusión pueden estar asociada con el desencadenamiento de eventos cardíacos por estrés hemodinámico en los pacientes con manifestaciones cardíacas preexistentes de la enfermedad de Fabry. Las reacciones relacionadas con infusión han aparecido en general dentro de los primeros 2-4 meses después del comienzo del tratamiento con Replagal, aunque también se ha informado de casos de aparición más tardía (después de 1 año). Estos efectos han disminuido con el tiempo. Si se presentan reacciones agudas leves o moderadas a la infusión, se deberá buscar atención medica de inmediato y tomar las medidas apropiadas. La infusión puede ser interrumpida temporalmente (de 5 a 10 minutos) hasta cuando los síntomas desaparezcan y entonces se puede reiniciar la infusión. Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o la suspensión de la infusión. Además, la premedicación con antihistamínicos y/o corticoides orales o intravenosos de 1 a 24 horas antes de infusión puede prevenir las reacciones subsiguientes en los casos en los cuales se necesita tratamiento sintomático.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas graves, la administración de Replagal debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento apropiado. Se deben observar las normas medicas actuales para el tratamiento de emergencia.

Anticuerpos contra la proteína

Igual que sucede con todos los productos farmacéuticos a base de proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra la proteína. Se ha observado una respuesta de anticuerpos de bajo título de IgG en aproximadamente el 24% de las pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. Con base en un número limitado de datos se ha encontrado que este porcentaje es bajo (7%) en los niños de sexo masculino. Estos anticuerpos IgG parecieron desarrollarse después de cerca de 3-12 meses de tratamiento. Después de 12 a 54 meses de terapia, el 17% de los pacientes tratados con Replagal todavía daba positive para anticuerpos en tanto que 7% mostraba evidencia del desarrollo

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de tolerancia inmunológica, con base en la desaparición de los anticuerpos IgG con el paso del tiempo. El 76% restante dio negativo para anticuerpos durante todo el tiempo. En los niños >7 años de edad, 1/16 pacientes de sexo masculino dio positivo para anticuerpos IgG anti-agalsidasa alfa durante el estudio. Un aumento en la incidencia de eventos adversos fue detectado por el paciente. En niños <7 años de edad, 0/7 pacientes del sexo masculino tuvieron resultados positivos para anticuerpos IgG anti- agalsidasa alfa. La positividad limítrofe de anticuerpos IgE asociados con anafilaxia se ha informado en ensayos clínicos en un número muy limitado de pacientes.

Pacientes con deterioro de la función renal

La presencia de daño renal puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático, posiblemente debido a cambios patológicos subyacentes irreversibles. En tales casos, la pérdida de función renal permanece dentro del intervalo esperado del avance natural de la enfermedad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones asociadas con la infusión, que se produjo en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas fue de gravedad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla I muestra las reacciones adversas evidenciadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal, 24 niños (de 7 a 17 años de edad) y 17 pacientes del sexo femenino, y de comunicaciones espontáneas después de la comercialización. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia (muy frecuentes 2:1/10; frecuentes 2:1/100 a < 1/10; poco frecuentes 2:1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas clasificadas como de incidencia "desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)", se derivan de comunicaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Dentro de cada agrupación de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad. La aparición de un evento en un solo paciente se define como poco frecuente en vista del número de pacientes tratados. Un solo paciente puede ser afectado por varias reacciones adversas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con la agalsidasa alfa:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1				
Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos del metabolismo y nutrición		Edema periférico		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnia, hipoestesia, oarestesia	Parosmia	
Trastornos oculares		Reflejo corneal disminuido, lagrimeo aumentado		
Oído y laberinto trastornos		Tinnitus, tinnitus agravado		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones		Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	ruborización	Hipertensión		hipotensión

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		tos, ronquera, sensación de opresión en la garganta, disnea, rinofaringitis, faringitis, aumento de las secreciones de la garganta, rinorrea	Disminución de la saturación de oxígeno	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	Diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acne, eritema, prurito, erupción, livedo reticularis	edema angioneurótico, urticaria	hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Molestia musculoesquelética, mialgias, dolor de espalda, dolor en las extremidades, edema periférico, artralgias, artritis	sensación de pesadez	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Tabla 1				
Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos , fiebre, dolor y malestar, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor en el pecho, opresión en el pecho, enfermedad parecida a la influenza, erupción en el sitio de la inyección, malestar general		

Descripción de las reacciones adversas

Las reacciones relacionadas con infusión en el escenario posterior a la comercialización pueden incluir eventos cardiacos como arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias), isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Fabry que compromete las estructuras del corazón. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión fueron leves e incluyeron escalofríos, fiebre, enrojecimiento, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la infusión también pueden incluir mareo, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vomito y fatiga. Se ha informado de hipersensibilidad, incluida anafilaxia.

Pacientes con enfermedad renal

Las reacciones medicamentosas adversas en pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal fueron similares a las informadas en la población general de pacientes.

Niños

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las informadas en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y exacerbación del dolor se presentaron con más frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Notificar la sospecha de una reacción adversa tras la autorización del producto medicinal es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que denuncien cualquier sospecha de reacciones adversas.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

Replagal no debe ser administrado conjuntamente con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina porque estas sustancias tienen el potencial de inhibir la actividad intracelular de la α -galactosidasa.

Como la α -galactosidasa A es ella misma una enzima, sería una candidata improbable para las interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450. En los estudios clínicos los productos medicinales para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) se administraron simultáneamente a la mayoría de las pacientes sin evidencia de interacción.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Replagal debe ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de los pacientes con la enfermedad de Fabry y otras enfermedades metabólicas hereditarias.

Posología

Replagal se administra en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en infusión intravenosa durante 40 minutos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han hecho estudios en pacientes con edades superiores a 65 años y en el presente no se puede recomendar ningún régimen de dosificación en estos pacientes por cuanto no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se han realizado estudios en pacientes con deterioro de la función hepática.

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

La presencia de daño renal extenso (TFGe <60 mL/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático. Se dispone de datos limitados en pacientes sometidos a diálisis o post- trasplante renal; no se recomienda ajustar la dosis.

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de Replagal en niños de 0 a 6 años. Los datos de que se dispone en la actualidad se describen en la sección 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

En estudios clínicos en niños (7-18 años) que recibieron Replagal 0,2 mg/kg cada dos semanas no se encontraron problemas de seguridad inesperados.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 agosto 2014 allegado mediante radicado No. 20211291727
- Información para prescribir versión 3 agosto 2014 allegado mediante radicado No. 20211291727
- Declaración sucinta versión 2 agosto 2014 allegado mediante radicado No. 20211291727

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

3.6.6. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 20211290997
Fecha : 22/12/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada mililitro de solución inyectable contiene 140 mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prevención de eventos cardiovasculares

REPATHA® está indicado en adultos mayores de 40 años con dislipidemia refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperlipidemia primaria

REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta, solo o en combinación con otras terapias que disminuyen el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), en adultos con hiperlipidemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, por sus siglas en inglés) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica, para reducir el LDL-C. REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta, solo o en combinación con otras terapias hipolipemiantes, para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 10 años con HeFH para reducir el LDL-C.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

REPATHA está indicado como adyuvante de otras terapias que disminuyen el LDL-C en adultos o adolescentes a partir de los 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH, por sus siglas en inglés), para reducir el LDL-C.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a evolocumab o a cualquiera de los excipientes. Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar REPATHA.

Si utiliza REPATHA en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. REPATHA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

REPATHA 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



REPATHA 140mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad serias, interrumpir el tratamiento con REPATHA, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

La cubierta de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada de una sola dosis y el autoinyector prellenado de una sola dosis contienen caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica en las personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a REPATHA en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con REPATHA, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas, 599 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con REPATHA y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para REPATHA y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en un ensayo de 52 semanas

	Placebo (N = 302) %	REPATHA (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección [†]	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

[†] incluye eritema, dolor, hematomas.

Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140mg de REPATHA vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo. Interacciones:

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas



	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA [†] (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

[†]140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a REPATHA en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones locales en el área de inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con REPATHA y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para REPATHA y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con HeFH

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego de 24 semanas, 157 pacientes pediátricos con HeFH recibieron al menos una dosis de REPATHA o de placebo; 104 pacientes recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 13,7 años (rango: 10 a 17 años), 56% eran mujeres, 85% blancos, 1% negros, 1% asiáticos y 13% de otras razas; 8% identificados como etnicidad latina o hispana. El perfil de seguridad de REPATHA en este ensayo fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de REPATHA en pacientes adultos con HeFH. Las reacciones adversas frecuentes (>5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurridas con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron nasofaringitis (11,5% REPATHA, 11,3% placebo), dolor de cabeza (10,6% REPATHA, 1,9% placebo), dolor orofaríngeo (6,7% REPATHA, 0,0% placebo), influenza (5,8% REPATHA, 3,8% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,8% REPATHA, 1,9% placebo).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares, 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de REPATHA o placebo [ver Estudios clínicos (12)]. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a REPATHA o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de REPATHA en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Las reacciones adversas frecuentes (>5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% REPATHA, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% REPATHA, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% REPATHA, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes tratados con REPATHA comparados con 7,7% en los pacientes que recibieron placebo.

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes tratados con REPATHA comparados con 7,7% en los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas en pacientes con HoFH

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HoFH, 33 pacientes recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

En un estudio de extensión multicéntrico, abierto, de 5 años, 106 pacientes con HoFH, incluidos 14 pacientes pediátricos, recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes o cada 2 semanas. La edad promedio fue 34 años (rango: 13 a 68 años), 51% eran mujeres, 80% blancos, 12% asiáticos, 1% nativos americanos y 7% de otras razas; 5% identificados como etnicidad latina o hispana. No se observaron nuevas reacciones adversas durante el estudio de extensión abierta.

Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a REPATHA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de REPATHA utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes adultos tratados con al menos una dosis de REPATHA tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

No se detectó desarrollo de anticuerpos anti-evolocumab en ensayos clínicos de pacientes pediátricos tratados con REPATHA.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de REPATHA.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de REPATHA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones de hipersensibilidad: Angioedema
- Enfermedad similar a la influenza.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

- En adultos con enfermedad cardiovascular establecida o con hiperlipidemia primaria:
 - La dosis recomendada de REPATHA es de 140 mg cada 2 semanas o de 420mg una vez al mes administrada vía subcutánea.
 - Si se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen en la siguiente fecha programada del régimen anterior.
- En pacientes pediátricos a partir de los 10 años con HeFH:
 - La dosis inicial recomendada de REPATHA es 420mg una vez al mes administrada vía subcutánea.
 - La dosis se puede aumentar a 420mg cada 2 semanas si no se alcanza una respuesta clínicamente significativa en 12 semanas.
 - Los pacientes que reciban aféresis de lípidos pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada 2 semanas para que coincida con su calendario de aféresis. Administre REPATHA después de haber completado la sesión de aféresis.
- En pacientes con HeFH:
 - La dosis inicial recomendada de REPATHA es 420 mg una vez al mes administrada vía subcutánea.
 - La dosis se puede aumentar a 420 mg cada 2semanas si no se alcanza una respuesta clínicamente significativa en 12 semanas.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los pacientes que reciban aféresis de lípidos pueden iniciar el tratamiento con 420mg cada 2 semanas para que coincida con su calendario de aféresis. Administre REPATHA después de haber completado la sesión de aféresis.
- Evalúe el LDL-C cuando sea clínicamente apropiado. El efecto de disminución del LDL de REPATHA se puede medir desde las 4 semanas después del inicio del tratamiento.
- Al monitorear LDL-C en pacientes recibiendo 420mg de REPATHA una vez al mes, tenga en cuenta que en algunos pacientes el LDL-C puede variar durante el intervalo de dosificación; se recomienda medir el LDL-C justo antes de la siguiente dosis programada

Dosis omitidas

Si se omite una de las dosis:

- Dentro de 7 días a partir de la dosis omitida, instruir al paciente para administrar REPATHA y que reanude el esquema original del paciente.
- Más de 7 días después de la dosis omitida:
 - Para una de las dosis de cada 2 semanas, instruir al paciente para que espere hasta la siguiente dosis en el esquema original.
 - Para una de las dosis mensuales, instruir al paciente para que administre la dosis y comience un esquema nuevo con base en esta fecha.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve para pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Instrucciones importantes de administración

- Informe a los pacientes sensibles al látex que la cubierta de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada de una sola dosis y del autoinyector prellenado de una sola dosis contienen caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.
- Entrene a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar REPATHA, de acuerdo con las Instrucciones de uso e instrúyalos para leer y seguir las Instrucciones de uso cada vez que utilicen REPATHA.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si REPATHA ha sido refrigerado, antes del uso, permita que REPATHA llegue a la temperatura ambiente por al menos 30 minutos para el autoinyector o jeringa prellenados.
- Inspeccione visualmente REPATHA antes de la administración. REPATHA es una solución clara a opalescente, incolora a amarillo pálido. No usar si la solución está turbia o presenta alteración de la coloración o contiene partículas.
- Administrar REPATHA vía subcutánea dentro de las áreas del abdomen, muslo o la parte superior del brazo que no estén frágiles, con moretones, enrojecidas o endurecidas. Evitar aplicar la inyección en áreas con heridas o estrías. Rotar los sitios de inyección en cada administración.
- La dosis de 420 mg de REPATHA puede ser administrada:
 - aplicando 3 inyecciones consecutivamente dentro de 30 minutos usando el autoinyector prellenado de una sola dosis o la jeringa prellenada de una sola dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211290997

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado que las indicaciones el producto de la referencia, deben quedar así:

Indicaciones terapéuticas

- **Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta:** Evolucomab (Repatha) está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como complemento a la dieta:
 - En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.
- **Hipercolesterolemia familiar homocigótica:** Evolucomab (Repatha) está indicado en adultos y adolescentes a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.
- **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida:** Evolucomab (Repatha) está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:
 - en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
 - solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Adicionalmente, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.7. CIMA VAX® EGF

Expediente: 20069963
Radicado: 20201254860 / 20211292759
Fecha: 23/12/2021
Interesado: Laboratorios Delta SAS

Composición: Cada vial de 8 ml contiene conjugado RHEGF-RP64K 0,8 mg

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

CIMA VAX®-EGF está indicado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIB/IV), con una dosis previa de ciclofosfamida

Contraindicaciones:

CIMA VAX®-EGF se contraindica en pacientes embarazadas o lactando, en pacientes con historia de alergia a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna, en pacientes portadores de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable y arritmia cardiaca. se contraindica además en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida, así como en poblaciones pediátricas.

Precauciones y advertencias:

Uso en embarazo y lactancia: no se recomienda el uso del CIMA VAX®-EGF durante el embarazo y la lactancia. uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años) en los pacientes ancianos no se requieren ajustes de la dosis de CIMA VAX®- EGF. El perfil de seguridad en esta población es similar al descrito en población adulta. Uso en pacientes pediátricos. no se dispone de datos farmacológicos en población pediátrica. la experiencia clínica con CIMA VAX®-EGF se limita a pacientes mayores de 18 años. CIMA VAX®-EGF se debe usar con precaución en pacientes aquejados de insuficiencia renal o hepática. Se debe verificar la formación de la emulsión antes de administrar CIMA VAX®-EGF

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ocasionalmente se puede presentar: fiebre, vomito, cefalea, astenia y escalofríos.

Interacciones:

Se desconoce la inmunogenicidad de CIMAVAX®-EGF en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo terapia citotóxica u otros medicamentos inmunosupresores.

CIMAVAX®-EGF se ha administrado previo a la quimioterapia basada en platino, concomitantemente con la misma y en pacientes que la han recibido previamente. No se han observado interacciones que afecten la seguridad de los pacientes en estas condiciones.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario:

Cada dosis de CIMAVAX®-EGF está definida como 4 inyecciones aplicadas en sitios diferentes, ambas regiones glúteas y deltoides. Cada inyección contiene 1,2 ml de la emulsión que contiene el conjugado hrEGF-rP64k y el Montanide ISA 51 VG

El tratamiento consiste en una fase de inducción que comienza con la administración de ciclofosfamida (dosis única de 200 mg/m²). Tres días después se inicia la administración de CIMAVAX®-EGF cada 14 días durante las primeras 4 dosis.

La fase de mantenimiento comprende re-inmunizaciones mensuales que se mantendrán hasta que el estado general del paciente lo permita.

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. 2021014768 emitido mediante Acta No.08 de 2021 numeral 3.6.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (02) allegado mediante radicado No. 20201254860

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.6.8. CLOTTAFACT® 1.5G/100ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION
INYECTABLE**

Expediente : 20094324
Radicado : 20211037664 / 20211043254 / 20211293473
Fecha : 23/12/2021
Interesado : LFB Biomedicaments

Composición:

Cada 100 mL de solución reconstituida contiene 1.5 g de Fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas. En población pediátrica la experiencia sistematizada y documentada es limitada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cada vez que se administre CLOTTAFACT a un paciente se debe registrar el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

- Tromboembolia

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores (no solo el fibrinógeno) e inhibidores de coagulación. Por consiguiente, deberá considerarse el uso de productos sanguíneos que contienen factores de coagulación. Es necesaria una estrecha monitorización de la coagulación.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, CLOTTAFACCT debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

- Reacciones alérgicas o anafilácticas

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia o de reacción de tipo anafiláctica. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado.

- Nivel de sodio

CLOTTAFACCT contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

- Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

- Inmunogenicidad

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

- Población pediátrica

Se aplican las mismas advertencias y precauciones especiales de empleo a la población pediátrica.

Reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron a partir de los datos clínicos de 47 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en tres estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico no intervencionista de seguridad posterior a la comercialización. Durante estos estudios, se describieron 39 reacciones adversas en 14/47 pacientes (29,8%) que recibieron un total de 631 infusiones de CLOTTAFAC.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la comercialización. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de CLOTTAFAC.

En total, se describieron 44 reacciones adversas en 16/219 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 880 infusiones de CLOTTAFAC.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas observadas en la población adulta y pediátrica

Sistema - Órgano	Reacciones adversas	Frecuencia por infusión (N=821)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas o anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico, palidez, vómitos, tos, disminución de la presión arterial, escalofríos, urticaria)	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Frecuente
	Mareos	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial) (ver sección 4.4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma Embolia pulmonar	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa Eritema Irritación cutánea Sudores nocturnos	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Poco frecuente

*vómitos asociados a dolores de cabeza

- Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Entre los 47 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 26 eran menores de 18 años, de los cuales 21 con menos de 12 años y 10 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

- 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.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la actualidad no se conoce ninguna interacción de CLOTTAFAC con otros medicamentos. Sin embargo, este medicamento no debe mezclarse con otros productos y/o fármacos antes de su uso.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

- Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es necesario instaurar un seguimiento estrecho del tratamiento mediante pruebas de coagulación.

-- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta el control y la estabilización de la hemostasia, y después se recomienda un nivel superior a 0,5 g/L hasta la cicatrización completa.

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es: Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 1/nivel de recuperación (g/L) / (g/kg) x peso corporal (kg).

«1/nivel de recuperación» se determina según el nivel de recuperación del paciente* (ver sección 5.2), o si el nivel de recuperación se desconoce:

- 0,053 (g/kg) / (g/L) para los niños y adolescentes < 40 kg

- 0,043 (g/kg) / (g/L) para los adultos y adolescentes menor 40 kg.

* Ejemplo para el cálculo del nivel de recuperación del paciente y de la dosis

En el caso de un paciente de 60 kg con un nivel basal de fibrinógeno indetectable y con un nivel de 1,20 g/L una hora después de la inyección de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC[®]:

-El cálculo del nivel de recuperación del paciente es: $1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)} / \text{(g/kg)}$

El cálculo de la dosis para un aumento del nivel a 1,0 g/L es: $1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)} / \text{(g/kg)}$ [o $0,050 \text{ (g/kg)} / \text{(g/L)}$] x 60 kg = 3 g.

En caso de urgencia, si el nivel basal de fibrinógeno no está disponible, la dosis inicial recomendada es de 0,05 g/kg administrada por vía intravenosa en los adultos y adolescentes menor 40 kg, y debe aumentarse en un 20-25% en los niños y adolescentes menor 40 kg.

- Población pediátrica

Los datos muestran que el nivel de recuperación y la semivida in vivo en los niños y adolescentes con un peso corporal < 40 kg son inferiores a los de los adultos y adolescentes con un peso corporal ≥ 40 kg. Por lo tanto, cuando es desconocido, el nivel de recuperación individual que debe utilizarse deberá adaptarse en función del peso corporal.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- Deficiencia adquirida

Adultos:

En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

- Población pediátrica

La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg

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. 2021014770 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.13., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 mL de solución reconstituida contiene 1.5 g de Fibrinógeno humano

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas. En población pediátrica la experiencia sistematizada y documentada es limitada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cada vez que se administre CLOTTAFAC a un paciente se debe registrar el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

- Tromboembolia

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores (no solo el fibrinógeno) e inhibidores de coagulación. Por consiguiente, deberá considerarse el uso de productos sanguíneos que contienen factores de coagulación. Es necesaria una estrecha monitorización de la coagulación.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, CLOTTAFAC debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Reacciones alérgicas o anafilácticas

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia o de reacción de tipo anafiláctica. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado.

- Nivel de sodio

CLOTTAFAC[®] contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

- Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

- Inmunogenicidad

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

- Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se aplican las mismas advertencias y precauciones especiales de empleo a la población pediátrica.

Reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron a partir de los datos clínicos de 47 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en tres estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico no intervencionista de seguridad posterior a la comercialización. Durante estos estudios, se describieron 39 reacciones adversas en 14/47 pacientes (29,8%) que recibieron un total de 631 infusiones de CLOTTAFAC.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la comercialización. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de CLOTTAFAC.

En total, se describieron 44 reacciones adversas en 16/219 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 880 infusiones de CLOTTAFAC.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas observadas en la población adulta y pediátrica

Sistema - Órgano	Reacciones adversas	Frecuencia por infusión (N=821)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas o anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico, palidez, vómitos, tos, disminución de la presión arterial, escalofríos, urticaria)	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Frecuente
	Mareos	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial) (ver sección 4.4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma Embolia pulmonar	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa Eritema Irritación cutánea Sudores nocturnos	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Poco frecuente

***vómitos asociados a dolores de cabeza**

- Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Entre los 47 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 26 eran menores de 18 años, de los cuales 21 con menos de 12 años y 10 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

- 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.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la actualidad no se conoce ninguna interacción de CLOTTAFAC con otros medicamentos. Sin embargo, este medicamento no debe mezclarse con otros productos y/o fármacos antes de su uso.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

- Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es necesario instaurar un seguimiento estrecho del tratamiento mediante pruebas de coagulación.

-- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/L. Este nivel debe mantenerse hasta el control y la estabilización de la hemostasia, y después se recomienda un nivel superior a 0,5 g/L hasta la cicatrización completa.

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es: Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 1/nivel de recuperación (g/L)/(g/kg) x peso corporal (kg).

«1/nivel de recuperación» se determina según el nivel de recuperación del paciente* (ver sección 5.2), o si el nivel de recuperación se desconoce:

- 0,053 (g/kg) / (g/L) para los niños y adolescentes < 40 kg

- 0,043 (g/kg) / (g/L) para los adultos y adolescentes menor 40 kg.

* Ejemplo para el cálculo del nivel de recuperación del paciente y de la dosis

En el caso de un paciente de 60 kg con un nivel basal de fibrinógeno indetectable y con un nivel de 1,20 g/L una hora después de la inyección de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC:

-El cálculo del nivel de recuperación del paciente es: $1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)} / \text{(g/kg)}$

El cálculo de la dosis para un aumento del nivel a 1,0 g/L es: $1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)} / \text{(g/kg)}$ [o $0,050 \text{ (g/kg)} / \text{(g/L)}$] x 60 kg = 3 g.

En caso de urgencia, si el nivel basal de fibrinógeno no está disponible, la dosis inicial recomendada es de 0,05 g/kg administrada por vía intravenosa en los adultos y adolescentes menor 40 kg, y debe aumentarse en un 20-25% en los niños y adolescentes menor 40 kg.

- Población pediátrica

Los datos muestran que el nivel de recuperación y la semivida in vivo en los niños y adolescentes con un peso corporal < 40 kg son inferiores a los de los adultos y



adolescentes con un peso corporal ≥ 40 kg. Por lo tanto, cuando es desconocido, el nivel de recuperación individual que debe utilizarse deberá adaptarse en función del peso corporal.

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- Deficiencia adquirida

Adultos:

En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

- Población pediátrica

La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5 del producto CLOTTAFAC se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.9. NOVOEIGHT® 250 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20082671
Radicado : 20201210497 / 20211293465
Fecha : 23/12/2021
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:
Cada vial contiene 250 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:
Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).
NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima ($C_{\max}$) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes > 65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014426 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



***** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.**

***** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.**

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima ($C_{\text{máx}}$) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de trombotoplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes > 65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v13 y la información para prescribir versión CCDS v13 y el instructivo de uso CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20201210497.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.1 del producto NOVOEIGHT se considera que:

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

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

3.6.10. NOVOEIGHT® 500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20090706
Radicado : 20201210511 / 20211293442
Fecha : 23/12/2021

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes > 65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014427 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.13., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





**** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyltransferasa y la bilirrubina.**

***** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.**

***** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyltransferasa y la bilirrubina.**

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v13 y la información para prescribir versión CCDS v13 y el instructivo de uso CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20201210511.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.1 del producto NOVOEIGHT se considera que:

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

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

3.6.11. NOVOEIGHT® 1500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20090708
Radicado : 20201210519 / 20211293597
Fecha : 23/12/2021
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 1500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes > 65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014428 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.15., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 1500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





**** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyltransferasa y la bilirrubina.**

***** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.**

***** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyltransferasa y la bilirrubina.**

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v13 y la información para prescribir versión CCDS v13 y el instructivo de uso CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20201210519.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.1 del producto NOVOEIGHT se considera que:

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

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

3.6.12. NOVOEIGHT® 1000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20090707
Radicado : 20201210530 / 20211294664
Fecha : 24/12/2021
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014429 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.14., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





**** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyltransferasa y la bilirrubina.**

***** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.**

***** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyltransferasa y la bilirrubina.**

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima ($C_{\max}$) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes > 65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v13, la información para prescribir versión CCDS v13 y el instructivo de uso CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20201210530.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.1 del producto NOVOEIGHT se considera que:

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

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

3.6.13. SAIZEN® 6 mg /1.03mL (5.83mg/mL)

Expediente : 20028742
Radicado : 20211300783
Fecha : 31/12/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada cartucho por 1,03 mL contiene 6 mg de Somatropina (RH-GH)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

-Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.

-Síndrome de Turner.

Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).

-Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.
- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.
- El tratamiento con cantidades farmacológicas de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.
- Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisís fusionada.
- En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada. Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar. La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco.

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa. Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes. Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento. En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con Somatropina.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usan Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubiere o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®. En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico. El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento. En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigrans) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis. La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada. La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular. Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen®. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis. Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticuerpos

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente. En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia. Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con Somatropina, especialmente los niños que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con Somatropina, por ejemplo, en aquellos con síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en cualquier niño puede ocasionar la progresión de la escoliosis. Se ha demostrado que Somatropina no aumenta la incidencia o severidad de la escoliosis. Durante el tratamiento se deben monitorear los signos de esta enfermedad.

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como ocurre con cualquier medicamento, a veces pueden producirse efectos secundarios, pero la mayoría de los pacientes, no tienen problemas con el Saizen® que se les ha recetado. En el caso de las reacciones adversas observadas durante la vigilancia post-comercialización, no se ha realizado la cuantificación de la frecuencia, pero son generalmente No Frecuentes o Muy raras.

Las reacciones adversas reportadas más abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia con que ocurren, según:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($> 1/100 - < 1/10$)

No frecuente ($> 1/1000 - < 1/100$)

Raro ($> 1/10\,000 - < 1/1000$)

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma)

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

No frecuente (en pacientes pediátricos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Lipoatrofia localizada.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

Trastornos del SNC

Frecuente: Cefaleas, síndrome de túnel carpiano (en adultos)

No frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de túnel carpiano (en pacientes pediátricos).

Trastornos endócrinos

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

Trastornos músculo esqueléticos

Frecuencia no conocida: Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Trastornos metabólicos y de nutrición

Frecuencia no conocida: Hiperglicemia, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema reproductor y de las mamas
Poco frecuente: Ginecomastia

Un paciente podría presentar anticuerpos frente a la Somatropina. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han sido de baja capacidad de unión y no se han acompañado de atenuación del crecimiento, excepto en pacientes que presentaran delecciones de ciertos genes. En muy raras instancias, donde la baja estatura es debida a delección del complejo del gen de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir anticuerpos que atenúen el crecimiento. Éstos no suelen asociarse a ningún efecto secundario y no interfieren con el crecimiento.

El tratamiento con hormona de crecimiento puede provocar resistencia a la insulina. Su hijo debe ser observado para descartar intolerancia a la glucosa. La administración irregular del medicamento puede dar lugar a un descenso en el nivel de azúcar en sangre, que puede manifestarse como temblor y mareo.

Algunos niños con déficit de hormona de crecimiento han presentado leucemia, tanto si habían recibido hormona de crecimiento como si no, por lo que el riesgo de presentar leucemia podría ser ligeramente mayor que en los niños sin déficit de hormona de crecimiento. No se ha demostrado una relación causa-efecto con la hormona de crecimiento.

Si su hijo presenta una cojera no explicada, póngase en contacto con su médico o enfermera.

Si alguno de los efectos secundarios se torna serio, o si presenta cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando CORTICOIDES, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Debe informar al médico o enfermera de todos los medicamentos que esté tomando su hijo, incluso los que haya comprado sin receta. Además, el inicio de la terapia de remplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol. El inicio de Somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides. Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de IGF-1 para el tratamiento con Somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina. Si una mujer que está tomando Somatropina inicia tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario aumentar la dosis de Somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal apropiado a la edad. Por otra parte, si una mujer en tratamiento con Somatropina suspende el tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario reducir la dosis de Somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos adversos. Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Administración

Saizen® 6 mg, 12 mg y 20 mg debe administrarse por vía subcutánea. Saizen® debe inyectarse preferentemente por la noche.

Niños y Adolescentes

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 –1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025- 0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).

2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).

Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.

3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).

4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0,067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento < 2 cm / año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos

5) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de Somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Las mujeres podrían requerir dosis más altas que los hombres los cuales han demostrado un aumento en la sensibilidad a IGF-1 a lo largo del tiempo; esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, sean infratratadas, mientras que los hombres son sobretratados.

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 la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211300783 CCDS versión: 4.0. de 15.03.2018 rev.10.2018

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

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.14. SAIZEN® 20 mg /2.5mL (8 mg/mL)

Expediente : 20037076
Radicado : 20211300784
Fecha : 31/12/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada cartucho por 2,5 mL contiene 20 mg de Somatropina Recombinante (R-HGH)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

-Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.

-Síndrome de Turner.

Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).

-Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC).

En el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.
- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.
- El tratamiento con cantidades farmacológicas de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífnis fusionada.
- En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico. Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base. Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada. Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar. La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica. El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria. Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa.

Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes.

Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento.

En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con Somatropina.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento. Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usa Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado eucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubiere o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®.

En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico.

El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigra) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen®. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis.

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con Somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con Somatropina, por ejemplo, en aquellos con síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en cualquier niño puede ocasionar la progresión de la escoliosis. Se ha demostrado que Somatropina no aumenta la incidencia o severidad de la escoliosis. Durante el tratamiento se deben monitorear los signos de esta enfermedad.

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como ocurre con cualquier medicamento, a veces pueden producirse efectos secundarios, pero la mayoría de los pacientes, no tienen problemas con el Saizen® que se les ha recetado.

En el caso de las reacciones adversas observadas durante la vigilancia post-comercialización, no se ha realizado la cuantificación de la frecuencia, pero son generalmente No Frecuentes o Muy raras.

Las reacciones adversas reportadas más abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia con que ocurren, según:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($> 1/100 - < 1/10$)

No frecuente ($> 1/1000 - < 1/100$)

Raro ($> 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

Muy raro ($\leq 1/10\,000$)

Frecuencia no conocida

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma)

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

No frecuente (en pacientes pediátricos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Lipoatrofia localizada.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

Trastornos del SNC

Frecuente: Cefaleas, síndrome de túnel carpiano (en adultos)

No frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de túnel carpiano (en pacientes pediátricos)

Trastornos endócrinos

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

Trastornos músculo esqueléticos

Frecuencia no conocida: Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos metabólicos y de nutrición

Frecuencia no conocida: Hiperglicemia, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Poco frecuente: Ginecomastia

Un paciente podría presentar anticuerpos frente a la Somatropina. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han sido de baja capacidad de unión y no se han acompañado de atenuación del crecimiento, excepto en pacientes que presentaran delecciones de ciertos genes. En muy raras instancias, donde la baja estatura es debida a delección del complejo del gen de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir anticuerpos que atenúen el crecimiento. Éstos no suelen asociarse a ningún efecto secundario y no interfieren con el crecimiento

El tratamiento con hormona de crecimiento puede provocar resistencia a la insulina. Su hijo debe ser observado para descartar intolerancia a la glucosa. La administración irregular del medicamento puede dar lugar a un descenso en el nivel de azúcar en sangre, que puede manifestarse como temblor y mareo.

Algunos niños con déficit de hormona de crecimiento han presentado leucemia, tanto si habían recibido hormona de crecimiento como si no, por lo que el riesgo de presentar leucemia podría ser ligeramente mayor que en los niños sin déficit de hormona de crecimiento. No se ha demostrado una relación causa-efecto con la hormona de crecimiento.

Si su hijo presenta una cojera no explicada, póngase en contacto con su médico o enfermera.

Si alguno de los efectos secundarios se torna serio, o si presenta cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando CORTICOIDES, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Debe informar al médico o enfermera de todos los medicamentos que esté tomando su hijo, incluso los que haya comprado sin receta.

Además, el inicio de la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol. El inicio de Somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides.

Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica de IGF-1 para el tratamiento con Somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina. Si una mujer que está tomando Somatropina inicia tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario aumentar la dosis de Somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal apropiado a la edad. Por otra parte, si una mujer en tratamiento con Somatropina suspende el tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario reducir la dosis de Somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos adversos.

Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Saizen® 6 mg, 12 mg y 20 mg debe administrarse por vía subcutánea.

Saizen® debe inyectarse preferentemente por la noche.

Niños y Adolescentes

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 –1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025- 0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel). Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.

3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).

4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0,067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel). El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más). Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos

5) Déficit de hormona del crecimiento en adultos. Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de Somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Las mujeres podrían requerir dosis más altas que los hombres los cuales han demostrado un aumento en la sensibilidad a IGF-1 a lo largo del tiempo; esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, sean infratratadas, mientras que los hombres son sobretratados.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS versión: 4.0. Fecha: 15 marzo 2018 rev. octubre 2018 allegado mediante radicado No. 20211300784

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

3.6.15. OCTANINE F ® 250 UI

Expediente : 20098392
Radicado : 20211060544 / 20221001165
Fecha : 14/01/2022
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de Factor IX de coagulación humano
Cada mL de la solución reconstituida contiene 50 UI de Factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



trombosis del sitio del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo
*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ μ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 – 100 (pre- y/post-operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014426 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211060544
- Información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060544

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.6.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de Factor IX de coagulación humano
Cada mL de la solución reconstituida contiene 50 UI de Factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ μ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales),

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 – 100 (pre- y/post-operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta:

**Venta con fórmula médica
Uso institucional**

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 de enero 2020 y la información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegados mediante radicado No. 20211060544.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto OCTANINE F® se considera que:

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

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. Vacuna Recombinante contra el Coronavirus (Célula CHO) (ZF2001) ZIFIVAX

Expediente: 20213380
Radicado: 20211214768 / 20221004975
Fecha : 12/01/2022
interesado: Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Solicitud: El Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la pertinencia de requerir al usuario información relacionada con estudios de vacunación combinada o vacunación cruzada de ZIFIVAX con vacunas previamente aprobadas en Colombia.

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La conveniencia de estos estudios se resalta teniendo en cuenta que, de acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Salud sobre el Plan Nacional de Vacunación, al menos un 80% de la población ya cuenta con primera dosis (*estadísticas 11 de marzo 2022, Ministerio Nacional de Salud, twitter: "Hoy Colombia cuenta con el 81.8% de población con primeras dosis, 66.7% con esquemas completos y 32.4% con dosis de refuerzos."*) y en el concepto de la resolución No. 2022002030 DE 21 de enero de 2022, La Sala llama la atención sobre la importancia de realizar estudios en población colombiana, por lo cual insta a que el interesado desarrolle estudios de efectividad, seguridad y uso en "mundo real" del contexto colombiano.

En la resolución No. 2022002030 también se indica textualmente que "por tratarse de una vacuna en fase avanzada de investigación sobre la cual existen algunos vacíos de conocimiento, La Sala recomienda que antes de vacunar se informe a las personas sobre las limitaciones de conocimiento en relación con potenciales beneficios y riesgos mediante un consentimiento informado suficientemente claro". Considerando que existen otras alternativas farmacológicas ya previamente aprobadas en Colombia y sopesando el avance del Plan Nacional de Vacunación, genera inquietud el balance riesgo/beneficio para un producto con un enfoque de vacunación de esquema inicial y no de vacunación combinada o de refuerzo para vacunas ya aprobadas e implementadas en el país.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acuso recibo y le aclara al interesado que en la recomendación de aprobación del ASUE se conceptuó sobre el compromiso de actualizar continuamente la información científica que surja sobre la vacuna, lo que incluye el uso de vacunas combinadas.

3.7.2. CONSULTA PRIVIGEN® 10% 5G/50mL - PRIVIGEN® 10% 10G/100MI

Expediente: 20014504 - 20014500
Radicado: 20211108727 / 20211096115
Fecha: 21/04/2022
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considerar la información de calidad allegada mediante radicados con número 20211233885 del 21-11-2021 para el expediente 20014504 y 20211233931 del 21-11-2021 para el expediente 20014500, posteriores a los conceptos emitidos por la SEMNNIMB en el Acta 15 de 2021 numeral 3.6.3 y Acta 17 de 2021 numeral 3.6.2

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

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Revisora acuso recibido, el cual está siendo evaluado por el Grupo de Registro Sanitarios.

3.7.3. EPISALVAN®

Radicado: 20211169166
Fecha: 24/08/2021
interesado: Rubby Aristizábal

Solicitud: La interesada solicita que el producto EPISALVAN® compuesto por el Extracto Seco de Corteza de Abedul (USAN: triterpenos de abedul) sea clasificado como medicamento.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada y consulta interna con la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concuerda en que “el extracto seco de corteza de abedul debe clasificarse como un producto fitoterapéutico conforme a lo establecido en el numeral 3.19. del artículo 3 del decreto 1156 de 2018”.

3.8. ACLARACIONES

**3.8.1. PLEGRIDY®63 UG SOLUCIÓN INYECTABLE
PLEGRIDY®94 UG SOLUCIÓN INYECTABLE
PLEGRIDY®125 UG SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente: 20107671 / 20107726 / 20084464
Radicado: 20211132381 / 20211167926 / 20211167956
Fecha: 08/07/2021 / 23/08/2021 / 23/08/2021
interesado: BIIB Colombia SAS

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita aclaración de los conceptos en Acta 17 de 2021 numeral 3.5.3, Acta 3 de 2022 numerales 3.5.1 y 3.5.2, en relación a la modificación realizada en el ítem de posología como consecuencia de la inclusión de la vía de administración Intramuscular (IM), sobre el cual la Sala no realizó ningún pronunciamiento. Adicionalmente, se requiere especificar que la vía de administración aprobada o recomendada es adicional a la ya vigente, es decir que para el producto PLEGRIDY las vías de administración recomendadas a aprobar son Subcutánea e Intramuscular.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aclarar los conceptos en

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



actas Acta 17 de 2021 numeral 3.5.3, Acta 3 de 2022 numerales 3.5.1 y 3.5.2, indicando que la vía de administración recomendada (Intramuscular) es adicional a la ya aprobada (subcutánea), según la concentración y/o presentación adicionalmente se permite recomendar la aprobación del ítem de posología así:

Nueva vía de administración

Intramuscular
Subcutánea

Nueva posología

Posología y vía de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

PLEGRIDY® puede ser administrado vía subcutánea (SC) usando una jeringa prellenada o una pluma con jeringa prellenada o vía intramuscular (IM) usando una jeringa prellenada de un solo uso.

La eficacia de peginterferon beta-1a administrado vía subcutánea ha sido demostrada sobre placebo. No hay datos comparativos directos para peginterferon beta-1a frente interferon beta no pegilado ni información de la eficacia de peginterferon beta-1a después de cambiar de un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados. (ver la sección Propiedades farmacodinámicas).

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de microgramos 125 inyectados por vía subcutánea o intramuscular cada 2 semanas (14 días).

Inicio del tratamiento

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento por vía subcutánea o intramuscular con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Acta No. 12 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía subcutánea

Un kit de inicio está disponible conteniendo las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Tabla 1a. Titulación de la dosis para inicio por vía subcutánea

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

Vía intramuscular

Un kit de administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa prellenada.

Los clips de titulación PLEGRIDY® están diseñados para ser usados con la jeringa prellenada son usados para limitar la dosis que es administrada a 63 microgramos (dosis 1 (1/2 dosis), clip de titulación amarillo) y 94 microgramos (dosis 2 (3/4 de dosis), clip de titulación púrpura), para el día 0 y 14, respectivamente. Cada clip de titulación PLEGRIDY® debe ser usado sólo una vez y debe ser descartado junto con la cantidad sobrante de la solución inyectable PLEGRIDY®. Los pacientes deben usar la dosis completa de 125 microgramos (no se requiere clip) desde el día 28 en adelante (cada 14 días).

Tabla 1b. Titulación de la dosis para inicio por vía intramuscular

Tabla 1b. Titulación de la dosis para inicio por vía intramuscular

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Clip de titulación
Dosis 1	Día 0	63	Amarillo
Dosis 2	Día 14	94	Púrpura
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	No se requiere el uso de clips

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas semejantes a la gripe que pueden ocurrir al inicio del tratamiento con los interferones. El uso profiláctico y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o mejorar los síntomas semejantes a la gripe que a veces se experimentan durante el tratamiento con interferón (ver la sección Reacciones adversas).

El cambio en la vía de administración de subcutánea a intramuscular o viceversa no ha sido estudiado. Según la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se espera que sea necesario ajustar la dosis si se cambia de subcutánea a intramuscular o viceversa (ver la sección Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 12 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

· Si faltaran 7 días más para la siguiente dosis prevista: se deberá administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto.

· Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de peginterferon beta-1a en un plazo de 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal (ver las secciones de Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Peginterferon beta-1a no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección de Advertencias y precauciones especiales de uso).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada, o por inyección intramuscular usando la jeringa prellenada para administración intramuscular, según sea el caso. Se debe indicar a los pacientes que cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las inyecciones subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo. El sitio usual para inyección intramuscular es el muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada para administración subcutánea PLEGRIDY® está provista con una aguja previamente ensamblada. PLEGRIDY® jeringa prellenada para uso intramuscular es provista con una aguja separada para su administración por esta vía.

Acta No. 12 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

La jeringa prellenada subcutánea e intramuscular y la pluma con jeringa prellenada subcutánea son para un solo uso y deben ser desechadas después de su uso.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY® alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar el producto.

No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY® si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

Siendo las 16:00 del día 09 de septiembre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

