



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 6, 7, 8, 9 y 10 DE SEPTIEMBRE DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.4. 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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Invitados:

Adriana Magally Monsalve Arias
Nicolas Gonzalez Velasquez
Sandra Lorena Charris Moreno

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 16 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 CIDOFOVIR 75 mg/ML

Expediente : 20170183
Radicado : 20191187744 / 20201070194 / 20201127719 / 20211022064
Fecha : 10/02/2021
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 75 mg de Cidofovir anhidro.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:

Cidofovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal. Solo debe utilizarse cuando otros medicamentos se consideren inadecuados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes a los que no se pueda administrar probenecid u otros medicamentos derivados de la sulfonamida.

Cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal

La administración concomitante de cidofovir con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos está contraindicada.

La inyección intraocular directa de cidofovir está contraindicada; la inyección directa puede asociarse con reducciones significativas en la presión intraocular y con disminución de la visión.

Precauciones y advertencias:

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión ha sido formulado solamente para perfusión intravenosa y no debe administrarse por otros métodos, incluida la inyección intraocular, ni por vía tópica. Cidofovir debe administrarse solamente por perfusión en venas con circulación sanguínea adecuada, que permitan una dilución y una distribución rápida.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha demostrado la seguridad y eficacia de cidofovir en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en adultos con SIDA.

Insuficiencia renal/Hemodiálisis

El tratamiento con cidofovir no debe iniciarse en pacientes con valores del aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), ya que no se conocen las dosis óptimas de inducción y mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La eficacia y la seguridad de cidofovir en estas condiciones no han sido establecidas.

La hemodiálisis de alto flujo ha demostrado capacidad para reducir los niveles plasmáticos de cidofovir en un 75% aproximadamente. La fracción de la dosis extraída durante la hemodiálisis es $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicidad

La principal toxicidad limitante de dosis relacionada con la administración de cidofovir es su nefrotoxicidad, que es dosis dependiente. No se ha evaluado la seguridad de cidofovir en pacientes en tratamiento con otros agentes que se sabe que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo: tenofovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina).

Cidofovir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato debido al riesgo de síndrome de Fanconi.

Se recomienda suspender el tratamiento con los agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir.

Pacientes tratados con 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ó 10,0 mg/kg de cidofovir sin probenecid concomitante, desarrollaron evidencia de lesión de células tubulares proximales, incluyendo glucosuria, y reducción del fosfato, del ácido úrico y del bicarbonato séricos, y con elevación de la creatinina sérica. Los signos de nefrotoxicidad fueron parcialmente reversibles en algunos pacientes. El uso concomitante de probenecid es crucial para reducir la pronunciada nefrotoxicidad de cidofovir hasta un grado en el que resulta aceptable el balance beneficio/riesgo de la terapia con cidofovir.

Prevención de la nefrotoxicidad

El tratamiento debe acompañarse de la administración de probenecid oral y de prehidratación intravenosa adecuada con solución salina con cada dosis de cidofovir.

Todos los ensayos clínicos relacionados con la evaluación de la eficacia clínica se han realizado utilizando la administración concomitante de probenecid y cidofovir. Se deben administrar 2 gramos de probenecid 3 horas antes de la dosis de cidofovir y 1 gramo administrado a las 2 y a las 8 horas de completarse la perfusión de 1 hora de cidofovir (hasta un total de 4 gramos).

Para reducir las náuseas y/o vómitos potenciales asociados con la administración de probenecid, se debe aconsejar a los pacientes que consuman alimentos antes de recibir cada dosis de probenecid. Puede ser necesario administrar un antiemético.

En pacientes que desarrollan síntomas alérgicos o de hipersensibilidad al probenecid (por ejemplo, erupción, fiebre, escalofríos y anafilaxis), debe considerarse el uso profiláctico o terapéutico de un antihistamínico apropiado y/o de paracetamol.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes que no pueden recibir probenecid debido a una hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o al medicamento o a otros medicamentos que contengan sulfamidas. El uso de cidofovir sin tratamiento concomitante con probenecid no ha sido clínicamente investigado. La desensibilización a probenecid no está recomendada.

Además de probenecid, los pacientes deben recibir un total de un litro de solución salina al 0,9% (normal) por vía intravenosa inmediatamente antes de cada perfusión de cidofovir. Los pacientes que puedan tolerar la carga adicional de líquidos pueden recibir hasta un total de 2 litros de solución salina al 0,9%, por vía intravenosa, con cada dosis de cidofovir.

El primer litro de solución salina debe administrarse por perfusión durante un período de 1 hora, inmediatamente antes de la perfusión de cidofovir y el segundo litro, si se administra, debe darse durante un período de 1 a 3 horas simultáneamente con la perfusión de cidofovir o comenzando inmediatamente después de ésta.

El tratamiento con cidofovir debe suspenderse y se recomienda hidratación intravenosa si la creatinina sérica aumenta en ≥ 44 micromol/l ($\geq 0,5$ mg/dl) o si aparece una proteinuria persistente $\geq 2+$. En pacientes con $\geq 2+$ de proteinuria, se realizará hidratación intravenosa y el análisis deberá ser repetido.

Si después de la hidratación la proteinuria continúa $\geq 2+$, el tratamiento con cidofovir debe suspenderse.

La administración continua de cidofovir a pacientes con proteinuria persistente de $\geq 2+$ después de la hidratación intravenosa, puede dar lugar a mayor evidencia de lesión tubular proximal, con glucosuria, disminución del fosfato, de ácido úrico y del bicarbonato, así como con aumento de la creatinina sérica.

Puede ser necesaria la interrupción y posiblemente la supresión del tratamiento debido a cambios en la función renal. No se ha evaluado aún el balance beneficio riesgo de la reintroducción de cidofovir en aquellos pacientes que se hayan recuperado de una toxicidad renal asociada a cidofovir.

Monitorización de los pacientes

La proteinuria parece ser un indicador precoz y sensible de la nefrotoxicidad inducida por cidofovir. Se deben determinar los niveles de creatinina sérica y de proteínas en orina en muestras obtenidas en las 24 horas anteriores a la administración de cada dosis de cidofovir.

Antes de administrar cada dosis de cidofovir, se debe determinar la fórmula leucocitaria.

Alteraciones oculares

Se debe avisar a los pacientes en tratamiento con cidofovir de que deben someterse regularmente a revisiones oftalmológicas de seguimiento por la posible incidencia de uveítis/iritis e hipotonía ocular.

El tratamiento con cidofovir debe interrumpirse en caso de que aparezca uveítis/iritis si no hubiera respuesta al tratamiento con corticosteroides tópicos o si el estado empeorase, o si, después de un tratamiento con éxito, reaparecieran casos de iritis/uveítis.

Reacciones adversas:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla que figura a continuación muestra las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos o durante el período post-comercialización según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros (\geq de $1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones notificadas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con el uso de cidofovir basadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Iritis, uveítis, hipotonía ocular
Trastornos del oído y del laberinto	
No conocidas:	<i>Audición alterada</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes: Frecuentes: No conocida:	Náusea, vómitos Diarrea Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	
Muy Frecuentes: Frecuent es No conocida:	Proteinuria, incremento de la creatinina en sangre. Insuficiencia renal Síndrome adquirido de Fanconi

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia renal (además de otros acontecimientos posiblemente causados por la insuficiencia renal, p. ej. creatinina elevada en sangre, proteinuria, glucosuria), algunos de ellos fatales. También se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de tan sólo una o dos dosis de cidofovir.

El hallazgo de glucosuria, proteinuria/aminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia, y/o hipocaliemia debe conllevar la consideración del síndrome de Fanconi relacionado con cidofovir.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente tabla muestra las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con probenecid en los ensayos clínicos:

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Astenia y escalofríos

Interacciones:

Existe el riesgo de que el tratamiento concomitante de cidofovir con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica e incrementar el riesgo de síndrome de Fanconi.

Probenecid incrementa el AUC de zidovudina. Como resultado de la toxicidad hematológica inducida por zidovudina, aquellos pacientes que reciban ambos medicamentos deberán ser estrechamente monitorizados.

En caso de administrarse concomitantemente probenecid con otros medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), se debe consultar la respectiva información sobre su prescripción para conocer las recomendaciones adecuadas.

Las interacciones de cidofovir/probenecid y los medicamentos antiretrovirales o medicamentos utilizados en infecciones virales crónicas frecuentes en esta población, como hepatitis relacionadas con VHC ó VHB, no han sido investigadas en ensayos clínicos.

Se sabe que probenecid aumenta la exposición a muchas otras sustancias (por ejemplo: paracetamol, aciclovir, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, ácido aminosalicílico, barbitúricos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, teofilina y zidovudina). Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente cidofovir/probenecid con otros agentes, es importante que los prescriptores consulten la ficha técnica de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) y la correspondiente información de los demás medicamentos administrados conjuntamente con el fin de disponer de la información completa tanto de las interacciones con otros medicamentos como de otras características del producto.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de las infecciones por VIH. Antes de cada administración de cidofovir, se deben medir los niveles de creatinina en suero y de proteínas en orina. Cidofovir debe administrarse con probenecid por vía oral y solución salina intravenosa tal y como se describe más adelante.

Posología

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos:

Tratamiento de inducción. La dosis recomendada de cidofovir es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a velocidad constante durante 1 hora), una vez por semana durante dos semanas consecutivas.

Tratamiento de mantenimiento.

Dos semanas después de completar el tratamiento de inducción, se administrará la dosis de mantenimiento recomendada para cidofovir que es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), una vez cada dos semanas.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento de mantenimiento con cidofovir de acuerdo con las recomendaciones locales para el manejo de pacientes con infecciones por VIH.

Pacientes de edad avanzada:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes mayores de 60 años. Como los individuos de edad avanzada con frecuencia presentan una función glomerular reducida, se prestará atención especial a la función renal antes y durante la administración de cidofovir.

Insuficiencia renal:

La insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina \leq 55 ml/min o proteinuria \geq 2+ proteinuria (\geq 100 mg/dl)] es una contraindicación para el uso de cidofovir.

Insuficiencia hepática:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en pacientes con enfermedad hepática y, por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Cidofovir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de cidofovir.

La preparación de la solución reconstituida de cidofovir debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar.

El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto.

Si cidofovir entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión es solamente para perfusión intravenosa.

No se deben exceder las dosis, frecuencia o velocidad de perfusión recomendadas. Cidofovir debe diluirse en 100 mililitros de solución salina 0,9% (normal) antes de la administración.

Debe perfundirse vía intravenosa el volumen completo en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora utilizando una bomba de perfusión estándar.

Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad potencial se debe administrar probenecid oral y prehidratarse con solución salina intravenosa con cada perfusión de Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021003554 del 09 de Febrero de 2021, que acogió el concepto en Acta No.20 de 2020 numeral 3.1.1.3.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición presentado por el interesado, La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la argumentación presentada es inadecuada e insuficiente para controvertir los conceptos de las Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3 y Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6., La sala ratifica los conceptos de dichas Actas, teniendo en cuenta que la información allegada no despeja las dudas en lo referente a casuística, calidad metodológica, tiempo de seguimiento, eventos adversos y variables de relevancia clínica como efecto en la agudeza visual que permitan analizar el real balance beneficio riesgo.

3.1.1.2 ORKAMBI

Expediente : 20169654
Radicado : 20191179628 / 20191222712 / 20201092683 / 20201134877 /
20201144517 / 20211102589
Fecha : 26/05/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lumacaftor/ivacaftor está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Las anomalías en la función hepática, incluida la enfermedad hepática avanzada, pueden estar presentes en pacientes con FQ. La descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, se ha reportado en pacientes con FQ con cirrosis preexistente con hipertensión portal que reciben lumacaftor/ivacaftor. Use lumacaftor/ivacaftor con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si lumacaftor/ivacaftor se usa en estos pacientes, se los debe monitorear de cerca después del inicio del tratamiento y la dosis debe reducirse.

Eventos hepatobiliares

Se han notificado elevadas transaminasas en pacientes con FQ, incluidos algunos que recibieron lumacaftor/ivacaftor. En algunos casos, estas elevaciones se han asociado con elevaciones concomitantes en la bilirrubina sérica total.

Debido a que no se puede excluir una asociación con lesión hepática, se recomiendan evaluaciones de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar lumacaftor/ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento, y anualmente a partir de entonces. Para los pacientes con un historial de elevaciones de ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar una monitorización más frecuente.

En caso de elevación significativa de ALT o AST, con o sin bilirrubina elevada [ALT o AST > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST > 3 veces el LSN con bilirrubina > 2 veces el LSN], dosificación con lumacaftor/ivacaftor debe suspenderse y las pruebas de laboratorio deben seguirse de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. Después de la resolución de elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y riesgos de reanudar la administración de dosis.

Eventos respiratorios

Los eventos respiratorios (por ejemplo, molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes durante el inicio del lumacaftor/ivacaftor en comparación con los que recibieron placebo.

Estos eventos han llevado a la interrupción de la droga y pueden ser graves, particularmente en pacientes con un porcentaje previsto de FEV₁ (ppFEV₁) <40. La experiencia clínica en pacientes con ppFEV₁ <40 es limitada y se recomienda una monitorización adicional de estos pacientes durante el inicio del tratamiento.

Efecto sobre la presión arterial

Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. La presión arterial debe controlarse periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento.

Interacciones con medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración de lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos del CYP3A, disminuyendo así su efecto terapéutico. No se recomienda la administración conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir sustancialmente la exposición a anticonceptivos hormonales, reduciendo la efectividad. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los inyectables, transdérmicos y orales, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administra junto con lumacaftor/ivacaftor.

Inductores potentes de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. El uso de lumacaftor/ivacaftor con inductores potentes de CYP3A, como la rifampicina, reduce significativamente la exposición al ivacaftor, lo que puede reducir la efectividad terapéutica del lumacaftor/ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (p. Ej., Rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidades de lentes no congénitas sin impacto en la visión en pacientes pediátricos tratados con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor en monoterapia. Aunque otros factores de riesgo estuvieron presentes en algunos casos (como el uso de corticosteroides y la exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible a ivacaftor. Los exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento se recomiendan en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

Pacientes después de un trasplante de órgano

Lumacaftor/ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ sometidos a trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lumacaftor/ivacaftor se basa principalmente en los datos combinados de 1108 pacientes con FQ, mayores de 12 años, que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, y que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio en 2 estudios clínicos en Fase 3 de doble-cego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2). Un total de 738 pacientes recibió lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 369 pacientes recibieron lumacaftor de 600 mg cada 24 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas) y 370 pacientes recibieron placebo. De los 1108 pacientes, el 49% eran mujeres y el 99% eran caucásicos.

La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el fármaco del estudio debido a eventos adversos fue del 4,2% para los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 1,6% para los pacientes tratados con placebo. Los únicos eventos adversos que dieron lugar a la interrupción en al menos el 0,5% de los pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor fueron aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre (0,5%) y eventos hepato biliares (0,5%).

Las únicas reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y mayores que el placebo fueron eventos hepato biliares, incluidos 4 reportados como elevaciones de transaminasas, 2 como hepatitis colestásica y 1 como encefalopatía hepática.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y con una frecuencia mayor que el placebo en $\geq 1\%$.

Tabla 4: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en 2 estudios clínicos controlados con placebo, fase 3		
Reacción adversa (Término preferido)	Lumacaftor/ivacaftor N=738 [†] (%)	Placebo N=370 (%)
Disnea	103 (14,0)	29 (7,8)
Diarrea	81 (11,0)	31 (8,4)
Náusea	75 (10,2)	28 (7,6)
Respiración anormal	72 (9,8)	22 (5,9)
Dolor orofaríngeo	68 (9,2)	30 (8,1)
Infección del tracto respiratorio superior	61 (8,3)	20 (5,4)
Rinitis	46 (6,2)	18 (4,9)
Flatulencia	44 (6,0)	11 (3,0)
Erupción	41 (5,6)	7 (1,9)
Rinorrea	38 (5,1)	15 (4,1)
Vómito	37 (5,0)	11 (3,0)

[†]369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 h en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h y 369 pacientes recibieron de 600 mg cada 24 h de lumacaftor en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h.

Los datos de seguridad de una extensión de estudio de 96 semanas (Estudio 4) en 1029 pacientes mayores de 12 años que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, fueron consistentes con los Estudios 1 y 2.

Estudios en pacientes de 6 a 11 años

El perfil de seguridad de un estudio de Fase 3, abierto y multicéntrico de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años con FQ que son homocigotos para la mutación F508del-CFTR (Estudio 5) fue similar al observado en los Estudios 1 y 2.

El perfil de seguridad de un estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo de 24 semanas (Estudio 7) en 204 pacientes (103 recibieron lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 101 recibieron placebo) de 6 a 11 años fue similar a lo que se observó en los estudios 1 y 2. Las reacciones adversas que no figuran en la Tabla 4 y que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor con una incidencia $\geq 3\%$ mayor que el placebo incluyeron: tos productiva (17,5% frente a 5,9%), congestión nasal (16,5% vs 7,9%), dolor de cabeza (12,6% vs 8,9%), dolor abdominal superior (12,6% vs 6,9%), y aumento de esputo (10,7% vs 2,0%).

Los datos de seguridad de un estudio de extensión de 96 semanas en 239 pacientes de 6 años o más que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR (Estudio 9) fueron consistentes con los Estudios 5 y 7.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos Hepatobiliares

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8, > 5$ y $> 3 \times$ LSN fue del

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0,8%, 2,0% y 5,2% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor, y 0,5%, 1,9% y 5,1% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con las transaminasas fue del 5,1% y 4,6% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y aquellos que recibieron placebo, respectivamente. Siete pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor tuvieron eventos adversos graves relacionados con el hígado con elevadas transaminasas, incluyendo 3 con elevación concurrente en la bilirrubina total. Después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor, las pruebas de función hepática volvieron a la referencia o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes. Si bien se encontraron etiologías alternativas, no se puede excluir el potencial de daño hepático asociado con lumacaftor/ivacaftor.

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios controlados con placebo de Fase 3, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió dentro de los 5 días posteriores al inicio de la dosificación y se resolvió después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 5), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) > 8, > 5 y > 3 x LSN fue del 5,3%, 8,8% y 19,3%. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total > 2 x ULN. La administración de lumacaftor/ivacaftor se mantuvo o se reanudó exitosamente después de la interrupción en todos los pacientes con elevaciones de transaminasas, excepto en 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo, de 24 semanas en 204 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 7), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) > 8, > 5 y > 3 x LSN fue del 1,0%, 4,9% y 12,6% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor y 2,0%, 3,0% y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total > 2 x ULN. Dos pacientes en el grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento permanentemente debido a elevaciones de transaminasas.

Eventos respiratorios

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de reacciones respiratorias adversas (p. Ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) fue de 26,3% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en comparación con 17,0% en pacientes que recibieron placebo. La incidencia de estos eventos fue más común en pacientes con pretratamiento más bajo de FEV1. Aproximadamente tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento, y en la mayoría de los pacientes los eventos se resolvieron sin interrumpir la dosificación o suspender el tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados en gravedad, y no graves.

Durante un estudio clínico de Fase 3b, abierto, de 24 semanas (Estudio 6) en 46 pacientes mayores de 12 años con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV1 <40) [media ppFEV1 de 29,1 al inicio (rango: 18,3 a 42,0)], la incidencia de eventos respiratorios fue del 65,2%. En el subgrupo de 28 pacientes que se iniciaron con la dosis completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4% y en los 18 pacientes que se iniciaron con una dosis reducida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas hasta por 2 semanas, y posterior incremento a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6%. De los pacientes que iniciaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente tuvo un evento respiratorio grave, tres pacientes posteriormente redujeron su dosis y tres pacientes interrumpieron el tratamiento. No se observaron eventos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratorios graves, reducciones de la dosis o interrupciones en los pacientes que se iniciaron a la mitad de la dosis.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas (Estudio 5) en 58 pacientes de 6 a 11 años (el valor inicial medio de ppFEV₁ fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58).

Durante el estudio clínico de Fase 3, controlado con placebo, de 24 semanas (Estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años (media inicial de ppFEV₁ fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en pacientes con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9% en pacientes con placebo. Se observó una disminución en ppFEV₁ al inicio de la terapia durante las evaluaciones espirométricas en serie posteriores a la dosis. El cambio absoluto de la predosis a las 4-6 horas después de la dosis fue de -7,7 en el Día 1 y -1,3 en el Día 15 en pacientes con lumacaftor/ivacaftor. La disminución posterior a la dosis se resolvió en la semana 16.

Anormalidades menstruales

Durante estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de eventos combinados de anomalías menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragias, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9% en pacientes femeninas tratadas con lumacaftor/ivacaftor y 1,7% en mujeres tratadas con placebo. Estos eventos menstruales ocurrieron con mayor frecuencia en el subconjunto de pacientes mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (25,0%) en comparación con las pacientes que no estaban tomando anticonceptivos hormonales (3,5%). La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad, y no graves.

Aumento de la presión sanguínea

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), se reportaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión arterial (p. Ej., hipertensión, aumento de la presión arterial) en el 0,9% (7/738) de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en ningún paciente que recibió placebo.

En pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, el aumento máximo desde el inicio (114 mm Hg sistólica y 69 mm Hg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 3,1 mm Hg y 1,8 mm Hg, respectivamente. En pacientes que recibieron placebo, el aumento máximo desde el inicio (114 mm Hg sistólica y 69 mm Hg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 0,9 mm Hg y 0,9 mm Hg, respectivamente.

La proporción de pacientes que experimentaron un valor de presión arterial sistólica > 40 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4% y 1,5% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, en comparación con 1,6% y 0,5% en pacientes que recibieron placebo.

Experiencia post-comercialización.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, en pacientes de FQ con cirrosis preexistente, con hipertensión portal que fueron tratados con lumacaftor/ivacaftor

Interacciones:

Según la exposición y las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacción del medicamento es el mismo para todas las concentraciones y formas de dosificación.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración conjunta de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato sensible de CYP3A, disminuyó la exposición al ivacaftor en aproximadamente 80%. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia.

Potencial de otros medicamentos para afectar el lumacaftor/ivacaftor Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A, no afectó la exposición del lumacaftor, pero aumentó la exposición al ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto de inducción de lumacaftor en CYP3A, en estado estable, no se espera que la exposición neta de ivacaftor cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP3A sea mayor que cuando se administra en ausencia de lumacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de monoterapia con ivacaftor.

No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, la dosis debe reducirse.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inhibidores moderados o débiles de CYP3A.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con rifampina, un potente inductor del CYP3A, tuvo un efecto mínimo sobre la exposición del lumacaftor, pero disminuyó la exposición al ivacaftor (ABC) en un 57%. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con inductores fuertes de CYP3A.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inductores moderados o débiles de CYP3A.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afectar otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto de la terapia con lumacaftor/ivacaftor sea una fuerte inducción de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos. No se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho.

Sustratos de P-gp

Los estudios in vitro indicaron que el lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, un estudio clínico con monoterapia con ivacaftor mostró que el ivacaftor es un inhibidor débil de la P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de P-gp (p. Ej., Digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Los estudios in vitro sugieren que el lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; sin embargo, la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 también

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se ha observado in vitro. Además, los estudios in vitro sugieren que ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 y disminuir la exposición de los sustratos de CYP2B6 y CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 3 proporciona el efecto establecido o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. Se realizaron estudios de interacción con medicamentos en adultos con lumacaftor/ivacaftor y otros medicamentos que pueden administrarse conjuntamente o medicamentos comúnmente utilizados como sondas para estudios de interacción farmacocinética.

Las recomendaciones proporcionadas en "Comentario clínico" en la Tabla 3 se basan en estudios de interacción de fármacos, relevancia clínica o interacciones previstas debido a vías de eliminación. Las interacciones con otros medicamentos que tienen la mayor relevancia clínica se enumeran primero.

Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anti-alérgicos montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra conjuntamente con montelukast. No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe emplear una monitorización clínica apropiada, como es razonable, cuando se administre conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia claritromicina o telitromicina en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. La dosis de lumacaftor/ivacaftor debe reducirse a un comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar una alternativa a estos antibióticos, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina ↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina. Se debe considerar una alternativa a la eritromicina, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de la eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.
Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivos ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivos. Las exposiciones de ivacaftor y el anticonvulsivo pueden disminuir significativamente, lo que puede reducir la eficacia de ambas sustancias activas.
Antifúngicos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antifúngicos ↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando estos antifúngicos se inicien en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. La dosis de lumacaftor/ivacaftor se debe reducir a comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman estos antifúngicos. No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antifúngicos. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar infecciones fúngicas de avance si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antifúngicos, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
fluconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol</p> <p>↓ fluconazol Debido a la inducción por LUM; el fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado; sin embargo, se ha observado una reducción modesta en la exposición a fluconazol con inductores potentes</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol.</p> <p>Se puede requerir una dosis más alta de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.</p>
Anti-inflamatorios: Ibuprofeno	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM</p>	<p>Es posible que se requiera una dosis más alta de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.</p>
Anti-micobacterianos: Rifabutina, rifampina*, rifapentina	<p>↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por anti-micobacterianos</p> <p>↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p> <p>↔ rifampina, rifapentina</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anti-micobacterianos. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Se puede requerir una dosis más alta de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, que puede reducir su eficacia.</p>
Benzodiazepinas: Midazolam, triazolam	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.</p>

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anticonceptivos hormonales: Etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓ etinilestradiol, noretindrona, y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluso los inyectables orales, transdérmicos e implantables, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administran conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizado después de un trasplante de órgano)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de estos inmunosupresores. El uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con trasplante de órgano no ha sido estudiado.
Inhibidores de la bomba de protones: Esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.
Hierbas: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
Otros medicamentos concomitantes de importancia clínica		
Antiarrítmicos: Digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	La concentración sérica de digoxina debe controlarse y la dosis debe ajustarse para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de digoxina.
Anticoagulantes: warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	La Relación Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) debe controlarse cuando se requiera la administración de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de warfarina.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antidepresivos: <i>citalopram, escitalopram, sertralina</i>	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
Corticosteroides, sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Bloqueadores de H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de ranitidina.
Nota: ↑ = incremento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. * Basado en estudios clínicos de interacción medicamento-medicamento. Todas las otras interacciones de medicamentos que se muestran son predichas.		

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis de Orkambi	Dosis diaria total
6 a 11 años	Dos comprimidos de lumacaftor de 100 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas	lumacaftor de 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 años en adelante	Dos comprimidos de lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

Una comida o un refrigerio que contenga grasa se debe consumir justo antes o justo después de la dosificación.

Las comidas y refrigerios recomendados en las pautas de FQ o las comidas recomendadas en las pautas nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasa. Ejemplos de comidas o refrigerios que contienen grasa son aquellos preparados con mantequilla o aceites o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes.

Dosis olvidada

Si han pasado menos de 6 horas desde la dosis olvidada, la dosis programada de lumacaftor/ivacaftor se debe tomar con alimentos que contengan grasa. Si han transcurrido

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más de 6 horas, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh). Se recomienda una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child Pugh).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento, lumacaftor/ivacaftor debe usarse con precaución con una dosis reducida.

Para ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática, consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Recomendaciones de ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática		
Insuficiencia Hepática	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh)	No hay ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes de 6 a 11 años 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor Para pacientes de 12 años en adelante 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child Pugh)	2 comprimidos en la mañana + 1 comprimido en la noche (12 horas después)	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes de 6 a 11 años 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor Para pacientes de 12 años en adelante 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes de 6 a 11 años 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor) Para pacientes de 12 años en adelante 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor)

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, al iniciar lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de lumacaftor/ivacaftor a 1 comprimido diario o 1 sobre en días alternos durante la primera semana de tratamiento. Después de este período, continúe con la dosis diaria recomendada.

Si lumacaftor/ivacaftor se interrumpe durante más de 1 semana y luego se reinicia mientras se toman potentes inhibidores de CYP3A, reduzca la dosis de lumacaftor/ivacaftor a 1 comprimido diario o 1 sobre en días alternos durante la primera semana de reinicio del tratamiento. Después de este período, continúe con la dosis diaria recomendada.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda precaución al usar lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del lumacaftor/ivacaftor en niños menores de 2 años aún no se han estudiado.

Personas mayores

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes de 65 años o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021018398 del 18 de mayo de 2021, en el sentido de:

- Proceda a revisar nuevamente los documentos presentados para la aprobación de la Evaluación Farmacológica del producto ORKAMBI, así como el soporte allegado con la respuesta al auto presentada bajo el radicado No. 20191179628, y en virtud de lo anterior, emitir un concepto favorable para la aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto ORKAMBI (Lumacaftor/Ivacaftor) en todas las concentraciones e indicaciones solicitadas.
- Proceda a REVOCAR la Resolución No. 2021018398 de Mayo 18 de 2021, y en su lugar se sirva emitir el Acto Administrativo en virtud del cual se apruebe la Evaluación Farmacológica para el producto ORKAMBIO (Lumacaftor/Ivacaftor) así como la aprobación de la Protección de Datos de Prueba a la luz de lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 y los requerimientos puntuales definidos en virtud de la Circular Externa DG 005-03.

CONCEPTO: En respuesta al recurso de reposición presentado por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite informar que los argumentos presentados no controvierten los conceptos emitidos en las Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3 y Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., en cuanto a las dudas existente en relación con el modesto efecto observado en la respuesta de la enfermedad al medicamento a corto y a largo plazo.

Adicionalmente, la Sala aclara que, si bien tiene en cuenta los conceptos de otras agencias de referencia, también le recuerda al interesado que es independiente y autónoma a la hora de establecer su propio balance sobre la eficacia y seguridad de un medicamento a luz del estado del arte y la evidencia científica disponible.

3.1.1.3 **LIXIANA 15 mg**
 LIXIANA 30 mg
 LIXIANA 60 mg

Expediente : 20170483
Radicado : 20191192797 / 20201136627 / 20201143974 / 20211107719
Fecha : 02/06/2021

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmaceutica LTDA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Edoxabán

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Edoxabán

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Edoxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Prevención del evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más de los siguientes factores de riesgo: falla cardíaca, hipertensión arterial, mayores de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT);
- Tratamiento de tromboembolias venosas (TVE) incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP, en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Sangrado activo clínicamente significativo
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, HBPM (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Edoxabán 15 mg no está indicado como monoterapia ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de Edoxabán 30 mg (pacientes con uno o más factores clínicos de aumento de la exposición; ver la tabla 1) a AVK, junto con una dosis de AVK adecuada.

Riesgo de hemorragia

Edoxabán aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar Edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Edoxabán se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.

No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de edoxabán.

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de edoxabán.

Pacientes de edad avanzada

La administración conjunta de edoxabán y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado.

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina < 30 ml/min pero sin someterse a diálisis) las AUC plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal.

No se recomienda el uso de Lixiana en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis.

Función renal en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento del depuración de creatinina en comparación con warfarina bien controlada. Por lo tanto, únicamente se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y una depuración de creatinina elevado después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal: se debe vigilar la depuración de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

Insuficiencia hepática

No se recomienda edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edoxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán se debe utilizar con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la función hepática. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con edoxabán durante más de 1 año.

Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones

Si se debe interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos, se debe interrumpir la administración de edoxabán lo antes posible y preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de edoxabán, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de edoxabán después de la intervención quirúrgica u otros procedimientos, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante de edoxabán es de 1-2 horas. Si no se pueden tomar medicamentos orales durante o después de la intervención quirúrgica, se debe contemplar la administración de un anticoagulante parenteral y luego cambiar a edoxabán oral una vez al día.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores plaquetarios P2Y12, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Válvulas cardíacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave

No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardíaca bioprotésica, con o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en estos pacientes.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.

No se recomienda edoxabán como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como edoxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



l), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Parámetros de coagulación de laboratorio

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el INR y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del FXa. Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, están sujetos a un alto grado de variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de edoxabán en dos estudios de fase III que incluyeron a 21.105 pacientes con fibrilación auricular no valvular y a 8.292 pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de la experiencia posterior a la autorización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7%), hematuria (6,9%) y anemia (5,3%).

El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotaes de fase III en pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y con fibrilación auricular combinadas para las dos indicaciones y reacciones adversas a medicamentos identificadas en el entorno posterior a la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas conforme al sistema de clasificación de MedDRA y órganos y frecuencias, y conforme a la siguiente convención de frecuencia:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacción anafiláctica	Raras
Edema alérgico	Raras
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes
Hemorragia subaracnoidea	Raras
Trastornos oculares	
Hemorragia conjuntival/escleral	Poco frecuentes
Hemorragia intraocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	
Hemorragia pericárdica	Raras
Trastornos vasculares	
Otra hemorragia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal inferior	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal superior	Frecuentes
Hemorragia bucal/faríngea	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de la bilirrubina en sangre	Frecuentes
Aumento de la gammaglutamil-transferasa	Frecuentes

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuentes
Aumento de las transaminasas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea de tejidos blandos	Frecuentes
Exantema	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental)	Raras
Hemorragia intraarticular	Raras
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria macroscópica/hemorragia uretral	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Hemorragia vaginal ¹	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en la zona de punción	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia en la zona de cirugía	Poco frecuentes
Hemorragia subdural	Raras
Hemorragia por procedimiento médico	Raras

¹ Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los ensayos clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia hemorrágica

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida.

Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de edoxabán.

Inhibidores de la P-gp

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos a administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp, (p ej. ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo), produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de edoxabán junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de edoxabán junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis.

No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Ciclosporina: la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración sérica máxima $C_{máx}$ de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- Dronedarona: la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.
- Eritromicina: la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- Ketoconazol: la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Quinidina: la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- Verapamilo: la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- Amiodarona: la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la $C_{máx}$ en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inductores de la P-gp

La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración plasmática de edoxabán. Edoxabán se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

Sustratos de la P-gp

Digoxina: la administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg una vez al día (días 10 a 14) aumentó la $C_{máx}$ de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la $C_{máx}$ de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN

Anticoagulantes: la administración conjunta de edoxabán con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado.

Ácido acetilsalicílico (AAS): la administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de AAS (325 mg) con edoxabán. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas ≤ 100 mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina. La administración conjunta de una dosis baja de AAS (≤ 100 mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar edoxabán conjuntamente con dosis bajas de AAS (≤ 100 mg/día).

Inhibidores plaquetarios: en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se permitió el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia y produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con Warfarina.

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

AINE: la administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán.

ISRS/IRSN: al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas.

Efecto de edoxabán en otros medicamentos

Edoxabán aumentó la $C_{máx}$ de digoxina administrada simultáneamente en un 28 %; sin embargo, el AUC no se vio afectada. Edoxabán no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ y el AUC de quinidina.

Edoxabán redujo la $C_{máx}$ y el AUC de verapamilo administrado simultáneamente en un 14 % y 16 %, respectivamente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día. El tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. No se deben administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial.

La duración del tratamiento de la TVP y la EP (tromboembolismo venoso, TEV), y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la TVP o la EP idiopáticas.

Para la FANV y el TEV la dosis recomendada es de 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (depuración de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo ≤ 60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 1: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Guía de Administración		
Dosis recomendada		60 mg edoxabán una vez al día
Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:		
Insuficiencia Renal	Moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min)	30 mg edoxabán una vez al día
Peso Corporal Bajo	≤ 60 kg	
Inhibidores de la P-gp	Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol	

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de edoxabán, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento a y de edoxabán

El tratamiento anticoagulante continuado es importante en pacientes con FANV y TEV. Puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante (Tabla 2).

Tabla 2: Cambio de anticoagulante en pacientes con FANV y TEV.

Cambio a edoxabán		
De	A	Recomendación
Antagonistas de la Vitamina K (AVK)	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea ≤ 2,5.
Anticoagulantes orales que no son AVK • dabigatrán • rivaroxabán • apixabán	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral (ver sección 5.1).
Anticoagulantes parenterales	Edoxabán	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo.
		Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después.



Edoxabán	AVK	<p>Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo.</p> <p><i>Opción oral:</i> en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [depuración de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local.</p> <p>Una vez se alcance un $INR \geq 2,0$, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un $INR \geq 2,0$ en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %.</p>
Cambio de edoxabán		

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p><i>Opción parenteral:</i> interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.</p>
--	--	---

Cambio de edoxabán		
Edoxabán	Anticoagulantes orales que no son AVK	Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.
Edoxabán	Anticoagulantes parenterales	No se deben administrar estos anticoagulantes simultáneamente. Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.

Poblaciones especiales

Población vieja

No se requiere reducción de dosis.

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes calculando el depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento con edoxabán para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, depuración de creatinina < 15 ml/min), para usar la dosis correcta de edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina 15-50 ml/min (30 mg una vez al día) y en los pacientes con depuración de creatinina > 50 ml/min (60 mg una vez al día) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina elevado.

También se debe evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos).

El método utilizado para calcular la función renal (depuración de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times 0.85 \text{ si es mujer}}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times 0.85 \text{ si es mujer}}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe la depuración de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con edoxabán.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50 -80 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (depuración de creatinina < 15 ml/min) o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día. Edoxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los pacientes con las enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferase (ALT)/ o aspartato transaminase (AST) > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total \geq 1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Peso corporal

En pacientes con un peso corporal \leq 60 kg, la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

Sexo

No es necesario reducir la dosis.

Uso de Lixiana junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)

En pacientes que toman Lixiana junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de Lixiana es de 30 mg una vez al día.

No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo.

No se ha estudiado el uso de Lixiana con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Pacientes que se someten a cardioversión

Se puede iniciar o continuar el tratamiento con Lixiana en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con Lixiana al menos 2 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada. La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de Lixiana el día del procedimiento.

Para todos los pacientes que se someten a cardioversión: antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado Lixiana de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021018399 del 18 de mayo de 2021 en el sentido de solicitar:

- Abstenerse de aceptar las recomendaciones dadas por la SEMNNIMB en ACTAS 17 de 2019, y 24 de 2020 referente a la negación de la Declaración de la molécula Edoxaban como Nueva Entidad Química.
- Revocar el Artículo Cuarto de la Resolución 2021018399, notificada el día 19 de mayo de 2021, por medio de la cual se aprobó la evaluación farmacológica para Edoxaban (Lixiana) y por el que se negó la declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002, y, en su lugar, declarar como Nueva Entidad Química al Principio Activo Edoxaban.
- Amablemente solicito que todos los puntos y argumentos planteados en el presente Recurso de Reposición sean resueltos, uno a uno, de forma clara, amplia y con total rigurosidad técnica y legal, al momento de resolver el Recurso.

CONCEPTO: En respuesta al recurso de reposición presentado por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite informar que los argumentos presentados no controvierten los conceptos emitidos en las Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.1.1 y Acta No. 17 de 2019, numeral 3.1.1.3., en cuanto a la negación de la Declaración de la molécula Edoxaban como Nueva Entidad Química, por lo tanto, se ratifica la negación.

3.1.1.4. VERDYE 25 MG

Expediente : 20205937
Radicado : 20211132936
Fecha : 08/07/2021
Interesado : Patheon Italia S.P.A

Composición:

Cada mL contiene 5 mg de Verde de Indocianina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Verdye es un polvo verde oscuro que se mezcla con agua para preparaciones inyectables. El principio activo de la solución se llama verde de indocianina, un colorante. Este colorante

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se inyecta después en una de sus venas, donde se mezcla con la sangre. El médico podrá ver:

- la distancia que se desplaza el colorante desde donde fue inyectado
- cuánto hay en diversas partes de su cuerpo.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico, para determinar qué problemas médicos puede tener, por ejemplo:

a) cómo funciona la circulación de la sangre por una parte de su cuerpo, por ejemplo:

- el corazón
- el cerebro
- el hígado
- una capa de la parte interior del ojo llamada coroides.

b) cuánta sangre hay en ciertas partes de su cuerpo.

c) cómo le funciona el hígado.

Contraindicaciones:

No use Verdye:

- si es alérgico a verde de indocianina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si padece hiperactividad tiroidea o tumores benignos de la glándula tiroidea.
- si ha experimentado alguna vez algún efecto secundario después de recibir estas inyecciones.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Verdye.

Tenga especial cuidado con Verdye si:

- padece insuficiencia renal

Consulte a su médico para ver si este medicamento es adecuado para usted.

- si tiene que someterse a una prueba llamada “captación de iodo radiactivo”, que evalúa el funcionamiento de la glándula tiroidea.

Esta prueba debe retrasarse al menos una semana después de haber recibido Verdye, porque la inyección podría afectar al resultado de la prueba tiroidea.

Preparación del paciente

Puede ser útil administrar a los pacientes sensibles un medicamento para prevenir las náuseas y los vómitos y efectuar la inyección de forma lenta.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

Dado que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada se produjeron reacciones adversas con la administración del verde de indocianina, se deberá prestar especial atención a la indicación para la utilización de Verdye en estos pacientes.

La perfusión hepática y / o función hepática reducida conducirán a una tasa de desaparición de plasma reducido de verde de indocianina.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede influir en la tasa de extracción de verde de indocianina debido a una perfusión hepática / esplácnica reducida.

Niños y adolescentes

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado el uso de Verdye en prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de una inyección.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves: Muy raras (afectan a menos de uno de cada 10.000 pacientes).

Los síntomas son:

- constricción de la garganta
- prurito
- piel manchada
- urticaria
- espasmo arterial coronario
- hinchazón de la cara (edema facial)
- dificultades respiratorias
- opresión o dolor torácico
- latidos cardíacos rápidos
- descenso de la tensión arterial y falta de aliento
- insuficiencia cardíaca (paro cardíaco)
- inquietud
- náuseas
- sensación de calor
- sofocos.

La posibilidad de una reacción alérgica es mayor en pacientes con insuficiencia renal extremadamente grave.

En caso de que se presenten síntomas de reacción alérgica grave, puede ser que necesite Vd. recibir un tratamiento de urgencia como:

- inyecciones de adrenalina, hidrocortisona y antihistamínicos
- sangre artificial o soluciones de electrolitos (por gotero)
- oxígeno, para facilitar la respiración.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si:

- está tomando algún medicamento que afecte al funcionamiento del hígado, porque el proceso de eliminación del verde de indocianina del organismo después de la inyección puede verse afectado.
- está tomando, o cree que puede estar tomando, alguno de los medicamentos enumerados más abajo, porque algunos de estos medicamentos podrían alterar la absorción del verde de indocianina, el principio activo de Verdye, y podrían volver impreciso el diagnóstico:

- anticonvulsivantes (medicamento para tratar la epilepsia)
- ciclopropano (anestésico)
- maleato de enalapril (medicamento para tratar la hipertensión)
- haloperidol (medicamento para tratar las enfermedades psíquicas y ansiedades)
- meperidina (analgésico fuerte)
- metamizol (analgésico)
- metadona (medicamento para el tratamiento de sustitución de la adicción a los opioides)
- morfina y otros opiatos (analgésicos fuertes y/o los antidiarreicos)
- nifedipina (medicamento para tratar la hipertensión)
- nitrofurantoína (antibiótico)
- fenobarbital (medicamento para tratar la epilepsia y anestésico)
- fenilbutazona (analgésico)
- progestina (anticonceptivo)
- propranolol (medicamento para tratar la hipertensión y afecciones cardíacas)
- rifampicina (antibiótico)
- cualquier inyección que contenga bisulfito sódico (conservante).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La inyección se administra solo bajo la supervisión de un médico.

- Para disolver el verde de indocianina se utiliza únicamente agua para preparaciones inyectables.
- La solución para inyección ha de ser inspeccionada antes de administrarla. Si está turbia, no se utilizará.
- El médico o enfermera inyectan el medicamento directamente en una vena utilizando una aguja, un catéter o un catéter cardíaco.
- La vena elegida para la inyección depende del tipo de estudio al que se esté sometiendo.
- Si se inyecta este medicamento en una vena del brazo, el médico o la enfermera podrán aplicar antes un torniquete temporal. Esto facilita la inserción de la aguja en la vena.
- La dosis que reciba dependerá de la clase de prueba a realizar y del peso corporal.
- Su médico podrá añadir un producto llamado heparina a las muestras de sangre que obtenga.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(Sirve para evitar que se coagulen las muestras).

Adultos

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:
0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:
0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:
0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:
La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:
0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:
0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:
0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:
La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal la incidencia de reacciones anafilácticas parece aumentar.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con deterioro de la función hepática existe una tasa de eliminación plasmática baja.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La tasa de extracción del ICG puede ser influenciado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a la reducción de la perfusión hepática / esplácnica.

Uso en niños y adolescentes

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:
0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diagnóstico de la función hepática:
No se recomienda debido a la falta de datos

Angiografía oftalmológica:
0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:
Niños de entre 0 y 2 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 1.25 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 2 y 11 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 2.5 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 11 y 18 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Si usa más Verdye del que debe Informe a su médico si cree que le han administrado demasiado medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Analizada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las siguientes indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Verde de indocianina está indicado en adultos y niños para:

- **Diagnóstico cardíaco:** Medición del gasto cardíaco y del volumen de eyección
- **Diagnóstico de la función hepática:** medición de la función excretora del hígado.
- **Angiografía oftalmológica:** medición de la perfusión coroidea.

Adicionalmente, el interesado debe adjuntar información clínica que respalde la indicación en “medición de los volúmenes de sangre circulante” y “medición de la perfusión cerebral”.

Por último, por tratarse de un medicamento de uso especializado para diagnóstico, el interesado debe corregir la información farmacológica completa dirigida al estamento médico y debe ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. REBLOZYL®

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20204201
Radicado : 20211112072
Fecha : 10/06/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 50 mg de Luspatercept.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina.

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (β -talasemia).

Contraindicaciones:

REBLOZYL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No utilice REBLOZYL® durante el embarazo ni durante al menos los 3 meses anteriores a la concepción.

Precauciones y advertencias:

Acontecimientos tromboembólicos

Entre los pacientes con β -talasemia, se notificaron acontecimientos tromboembólicos (ATE) en el 3,6 % (8/223) de los tratados con luspatercept en un ensayo clínico controlado. Los acontecimientos tromboembólicos reportados incluyeron trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico. Todos los pacientes con ATE se habían sometido a una esplenectomía y tenían al menos otro factor de riesgo de ATE (p. ej., antecedentes de trombocitosis o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal). No se detectó una correlación entre la incidencia de ATE y una concentración de Hb elevada. En los pacientes con β -talasemia, una esplenectomía y otros factores de riesgo de ATE, se deben sopesar las posibles ventajas del tratamiento con luspatercept frente al riesgo de ATE. En los pacientes de mayor riesgo con β -talasemia se debe considerar la tromboprolifaxis conforme a las guías clínicas vigentes.

Aumento de la tensión arterial

En los ensayos clínicos controlados en pacientes con SMD y β -talasemia, aquellos tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg con respecto al valor inicial. Se debe monitorizar la tensión arterial antes de cada administración de luspatercept. En caso de hipertensión arterial persistente o exacerbaciones de una hipertensión preexistente, los pacientes deben recibir tratamiento para la hipertensión conforme a las guías clínicas vigentes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación /anticoncepción en mujeres

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Reblozyl y durante al menos los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis. Antes de iniciar el tratamiento con Reblozyl, las mujeres con capacidad de gestación deben someterse a una prueba de embarazo.

Embarazo

El tratamiento con Reblozyl no se debe iniciar si la mujer está embarazada. No hay datos relativos al uso de Reblozyl en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Reblozyl está contraindicado durante el embarazo. Si una paciente se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl.

Lactancia

Se desconoce si luspatercept o sus metabolitos se excreta en la leche materna. Se ha detectado luspatercept en la leche de ratas lactantes. Puesto que se desconocen los efectos adversos de luspatercept en los recién nacidos/niños en período de lactancia, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Reblozyl y 3 meses después de la última administración o interrumpir el tratamiento con Reblozyl tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de luspatercept sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales indican que luspatercept puede tener efectos perjudiciales para la fertilidad femenina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Síndromes mielodisplásicos

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cansancio, diarrea, astenia, náuseas, mareos, dolor de espalda y cefalea. Las reacciones adversas al medicamento de grado 3 o superior notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron síncope/presíncope, cansancio, hipertensión y astenia. Las reacciones adversas graves al medicamento notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron infección del tracto urinario, dolor de espalda y síncope.

Los casos de astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,0 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo con luspatercept fueron cansancio y cefalea.

β -talasemia

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cefalea, dolor óseo y artralgia. La reacción adversa al medicamento de grado 3 o superior notificada con mayor

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuencia fue hiperuricemia. Las reacciones adversas más graves notificadas fueron acontecimientos tromboembólicos: trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico trombosis de la vena porta y embolia pulmonar.

Los casos de dolor óseo, astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,6 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo de luspatercept fueron artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se muestra la mayor frecuencia de cada reacción adversa observada y notificada en los dos estudios pivotaes en SMD y β -talasemia. A continuación, se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y término preferente. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento (RAM) en pacientes tratados con Reblozyl para SMD y β -talasemia

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
Infecciones e infestaciones	bronquitis	Muy frecuente	Frecuente
	infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
	infección de las vías respiratorias altas	Frecuente	Muy frecuente
	gripe	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
	cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
	síncope/presíncope	Frecuente	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo/vértigo postural	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares	hipertensión~	Frecuente	Frecuente
	acontecimientos tromboembólicos [§]	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente



Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
	náuseas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	Muy frecuente	Muy frecuente
	artralgia	Frecuente	Muy frecuente
	dolor óseo	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
	astenia	Muy frecuente	Frecuente
	reacciones en el lugar de la inyección [‡]	Frecuente	Frecuente

* La hipersensibilidad incluye edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso.

~ Las reacciones de hipertensión incluyen hipertensión idiopática, hipertensión y crisis hipertensiva.

‡ La reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, prurito, inflamación y exantema en el lugar de la inyección.

‡ Los acontecimientos tromboembólicos incluyen trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dolor óseo

Se notificaron casos de dolor óseo en el 19,7 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 8,3 %) y el 2,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 3,9 %). En los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept, el dolor óseo fue más frecuente en los 3 primeros meses (16,6 %) que en los meses 4-6 (3,7 %). La mayoría de los acontecimientos (41/44 acontecimientos) fueron de grado 1-2 y hubo 3 acontecimientos de grado 3. Uno de los 44 acontecimientos fue grave y otro provocó la interrupción del tratamiento.

Artralgia

Se notificaron casos de artralgia en el 19,3 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 11,9 %) y el 5,2 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 11,8 %). La artralgia provocó la interrupción del tratamiento en 2 pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (0,9 %).

Hipertensión

Los pacientes tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg, con respecto al valor inicial, que no se observó en los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron casos de hipertensión en el 8,5 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 9,2 %) y en el 8,1 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 2,8 %).

En los pacientes con SMD, se notificaron acontecimientos de grado 3 en 5 pacientes (3,3 %) tratados con luspatercept y en 3 pacientes (3,9 %) del grupo de placebo. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión.

En los pacientes con β -talasemia, se notificaron acontecimientos de grado 3 en 4 pacientes (1,8 %) tratados con luspatercept (placebo, 0,0 %). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión.

Hipersensibilidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (incluyendo edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso) en el 4,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 2,6 %) y el 4,5 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de grado 1/2. La hipersensibilidad provocó la interrupción del tratamiento en 1 paciente con β -talasemia tratado con luspatercept (0,4 %).

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, inflamación y exantema) en el 3,9 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 0,0 %) y en el 2,2 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de grado 1 y ninguno provocó la interrupción del tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos

Se produjeron acontecimientos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar) en el 3,6 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 0,9 %). Todos los acontecimientos tuvieron lugar en pacientes que se habían sometido a una esplenectomía y que presentaban, al menos, un factor de riesgo. En los pacientes con SMD no se observaron diferencias en cuanto a los acontecimientos tromboembólicos entre los grupos de placebo y luspatercept.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos con pacientes con SMD, un análisis de 260 pacientes con SMD tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 23 (8,8 %) pacientes con SMD tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 9 (3,5 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

En los ensayos clínicos con pacientes con β -talasemia, un análisis de 284 pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 4 (1,4 %) pacientes con β -talasemia tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 2 (0,7 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos neutralizantes. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves en los pacientes con anticuerpos antiluspatercept. No hubo asociación alguna entre las reacciones de hipersensibilidad o las reacciones en el lugar de la inyección y la presencia de anticuerpos antiluspatercept.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones formales. El uso concomitante de quelantes del hierro no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de luspatercept.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Reblozyl lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Antes de cada administración de Reblozyl, se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de eritrocitos tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe determinar la concentración de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas. Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,33 mg/kg. Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,33 mg/kg, se debe aumentar la dosis a 1,75 mg/kg. La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y no se debe superar la dosis máxima de 1,75 mg/kg cada 3 semanas. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de la dosis. En los pacientes con un nivel de Hb previo a la dosis de >9 g/dl que no hayan alcanzado aún la independencia transfusional, podrá ser necesario un incremento de la dosis a criterio del médico; no puede descartarse el riesgo de que la Hb aumente por encima del umbral diana con la transfusión concomitante.

Si la respuesta del paciente (es decir, independencia transfusional) se pierde, la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

β -talasemia

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas. Si el paciente no logra una respuesta, definida como una reducción del número de transfusiones de eritrocitos de, al menos, una tercera parte después de ≥ 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de eritrocitos vuelve a aumentar después de una respuesta inicial), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

SMD y β -talasemia

Reducción de la dosis y retraso de la administración

En caso de aumento de la Hb > 2 g/dl en un plazo de 3 semanas de tratamiento con luspatercept sin transfusiones, la dosis de Reblozyl se debe reducir en un nivel de dosis. Si la concentración de Hb $\geq 11,5$ g/dl sin transfusiones durante al menos 3 semanas, se debe posponer la dosis hasta que Hb $\leq 11,0$ g/dl. Si tiene lugar también un aumento rápido y simultáneo de la Hb (>2 g/dl en un plazo de 3 semanas sin transfusiones), se debe considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (dosis mínima 0,8 mg/kg) después del retraso de la administración.

La dosis no puede ser inferior a 0,8 mg/kg.

A continuación, se muestran las reducciones de dosis durante el tratamiento con luspatercept.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reducciones de dosis para SMD

Dosis actual	Reducción de dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabla 2: Reducciones de dosis para β -talasemia

Dosis actual	Reducción de la dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si los pacientes experimentan reacciones adversas persistentes de grado 3 o superior, relacionadas con el tratamiento, se debe posponer la administración del tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado o haya alcanzado nuevamente los valores basales.

Tras un retraso de la administración, los pacientes deben volver a iniciar el tratamiento con la misma dosis que recibían anteriormente o con una dosis inferior, de acuerdo con las instrucciones sobre la reducción de la dosis.

Dosis omitidas

En caso de omisión o retraso de la administración del tratamiento, el paciente debe recibir el medicamento lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de, al menos, 3 semanas entre las administraciones.

Pacientes con pérdida de respuesta

Si el paciente deja de obtener respuesta al tratamiento con Reblozyl se deben evaluar los factores causales (p. ej., una hemorragia). Si se descartan las causas habituales de una pérdida de respuesta hematológica, se debe valorar la posibilidad de aumentar la dosis de acuerdo con las instrucciones anteriores para tratar la correspondiente indicación.

Interrupción

Se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional después de 9 semanas de tratamiento (3 dosis) con la dosis máxima y no se hallan explicaciones alternativas para la falta de respuesta (p. ej., hemorragia, cirugía, otras enfermedades concomitantes) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisibles.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis inicial de Reblozyl.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con bilirrubina (BIL) total > límite superior de la normalidad (LSN) y/o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) <3 x LSN. No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN o lesión hepática CTCAE de grado ≥ 3 debido a la falta de datos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] <90 y ≥ 30 ml/min/1,73 m²). No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min/1,73 m²) debido a la falta de datos clínicos. Los pacientes con insuficiencia renal al inicio del tratamiento deberán someterse a una vigilancia estrecha de la función renal de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Población pediátrica

El uso de Reblozyl en la población pediátrica para la indicación de síndromes mielodisplásicos, o en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con β -talasemia, no es apropiado. Para consultar los datos preclínicos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Reblozyl en la población pediátrica de entre 6 meses y 18 años de edad para la indicación de β -talasemia. Para consultar los datos preclínicos.

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 Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211112072
- Información para prescribir versión Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211112072

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, teniendo en cuenta que los estudios clínicos aportados (MEDALIST y BELIEVE) están planeados para una duración de 5 años y que las indicaciones solicitadas para el Luspatercept son de carácter crónico y considerando el perfil de eventos adversos como diarrea, fatiga, náuseas, mareos, cefalea, dolor de espalda, disnea, tos, bronquitis, infección de vías urinarias, fenómenos tromboembólicos mayores, con respecto al grupo placebo y la importancia de observar un efecto en la respuesta clínica en el tiempo, la Sala solicita información adicional de los estudios clínicos en curso para hacer un apropiado balance de eficacia y seguridad.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar la información con datos desagregados en pacientes con y sin la mutación SF3B1 en el estudio MEDALIST dado que se solicita la indicación: “...*para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina...*”, sin hacer restricción a dicha mutación.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) la Sala requiere:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El título del PGR debe hacer referencia a Colombia, o enviar un oficio donde se aclare que el documento enviado así como el contenido del mismo será de aplicación local. Se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera adecuada el **FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA.**, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato no se encuentra en idioma español, como se indica en los lineamientos de la guía ASS-RSA-GU042.

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

3.1.2.2 ESPEROCT® 1000 UI

Expediente : 20189841
Radicado : 20201181489 / 20211115630
Fecha : 16/06/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 1000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 250 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto
--	--------	------	---

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50–75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

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. 2021003580 emitido mediante Acta No. 24 de 2021 numeral 3.1.2.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2021), numeral 3.1.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 1000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 250 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.**

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio



Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30-60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50-75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v 5, la información para prescribir CCDS v 5 e instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto Esperoct. 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.

3.1.2.3 ESPEROCT® 1500 UI

Expediente : 20187090
Radicado : 20201144099 / 20211116385
Fecha : 16/06/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 1500UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 375 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® 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.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{grado de elevación del factor VIII deseado (\%)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30-60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50-75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

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. 2021003576 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 1500UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 375 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP***

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® 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.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®



Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30-60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50-75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v 5, la información para prescribir CCDS v 5 e instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto Esperoct. 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.

3.1.2.4 ESPEROCT® 2000 UI

Expediente : 20187198
Radicado : 20201146456 / 20211115101
Fecha : 15/06/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 2000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 500 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:



Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50–75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

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. 2021003577 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 2000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 500 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®



Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30-60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50-75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v 5, la información para prescribir CCDS v 5 e instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto Esperoct. 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.

3.1.2.5 ESPEROCT® 3000 UI

Expediente : 20187708
Radicado : 20201154142 / 20211115508
Fecha : 16/06/2021
Interesado : Novo Nordisk US BIO PRODUC

Composición:

Cada vial contiene 3000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 750 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{grado de elevación del factor VIII deseado (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:



Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50–75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

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. 2021003578 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.1.2.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.1.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 3000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 750 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio



Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30-60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50-75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v 5, la información para prescribir CCDS v 5 e instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto Esperoct. 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.

3.1.2.6. ENSPRYNG SATRALIZUMAB 120MG/ML

Expediente : 20174435
Radicado : 20191248478 / 20201155067 / 20211115795
Fecha : 16/06/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 120 mg de Satralizumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Enspryng está indicado como monoterapia o en combinación con terapia inmunosupresora (TID) para el tratamiento de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en adultos y adolescentes que son antiacuaporina 4 (AQP4) seropositivos.

Contraindicaciones:

Enspryng está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al satralizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Generalidades

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Se debe retrasar la administración de Enspryng en los pacientes que presenten una infección activa hasta que se haya resuelto.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados simultáneamente con Enspryng, ya que no se ha determinado su seguridad clínica. El intervalo entre la administración de vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con Enspryng debe ser conforme a las directrices de vacunación actuales referentes a los inmunomoduladores o inmunodepresores.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes tratados con Enspryng. Se recomienda actualizar todas las vacunaciones de los pacientes de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Enspryng.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas asociadas al tratamiento con Enspryng; la mayoría de las elevaciones fueron inferiores a 5 veces el LSN, no limitaron el tratamiento y se resolvieron durante la administración de Enspryng.

Las concentraciones de ALT y AST deben vigilarse cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante 1 año y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las recomendaciones para la suspensión del tratamiento se presentan en el apartado Posología y administración, Modificaciones de la dosis.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre abuso y dependencia con este fármaco. Sin embargo, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng produzca dependencia a partir de los datos disponibles.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Enspryng en monoterapia o en combinación con TID se evaluó a partir de los datos de dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (BN40898 y BN40900), en los que participaron 63 pacientes expuestos a Enspryng en monoterapia y 41 expuestos a Enspryng en combinación con un TID.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia fueron cefalea, artralgia y reacciones relacionadas con la inyección

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han notificado en relación con el uso de Enspryng en monoterapia o en combinación con TID en los ensayos clínicos. El periodo de tratamiento fue más prolongado en los pacientes de los grupos tratados con Enspryng en ambos estudios clínicos que en los grupos de placebo (o de placebo en combinación con TID); las reacciones adversas se evaluaron durante 194 años-paciente (AP) en los grupos de Enspryng y 100 AP en los grupos de placebo. Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente: muy frecuente (21/10), frecuente (21/100 a <1/10), poco frecuente (21/1000 a <1/100), rara (21/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor en los ensayos clínicos

Reacciones adversas (MedDRA)	Episodios por 100 AP		Número de pacientes (%)		Categoría de frecuencia con Enspryng
	Enspryng AP = 193,74	Placebo ¹ AP = 100,10	Enspryng n = 104	Placebo ¹ n = 74	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	18,07	10,99	20 (19,2 %)	8 (10,8 %)	Muy frecuente
Migraña	2,06	0,00	4 (3,8 %)	0	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la inyección	17,03	8,99	13 (12,5 %)	7 (9,5 %)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	7,23	1,0	14 (13,5 %)	1 (1,4 %)	Muy frecuente
Rigidez musculoesquelética	2,58	0,00	5 (4,8 %)	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Exantema	7,23	4,00	9 (8,7 %)	3 (4,1 %)	Frecuente
Prurito	4,13	1,00	6 (5,8 %)	1 (1,4 %)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	3,10	1,00	6 (5,8 %)	1 (1,4 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Edema periférico	2,58	0,00	5 (4,8 %)	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Rinitis alérgica	2,06	0,00	4 (3,8 %)	0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Hipofibrinogenemia	1,55	0,00	3 (2,9 %)	0	Frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Reacciones relacionadas con la inyección (RRI)

Las RRI notificadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con TID fueron predominantemente leves o moderadas y la mayoría aparecieron en las 24 horas siguientes a la inyección. Los síntomas sistémicos notificados con más frecuencia fueron diarrea y cefalea. Las reacciones locales en el lugar de inyección más frecuentes consistieron en rubefacción, eritema, prurito, exantema y dolor.

Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección obligó a interrumpir la administración o suspender definitivamente el tratamiento.

Infecciones

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de Enspryng en monoterapia, la tasa de infecciones fue inferior entre los pacientes tratados con Enspryng [99,8 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 82,4, 119,8)] que entre los tratados con placebo [162,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 125,8, 206,9)]. La tasa de infecciones graves fue de 5,2 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,9, 11,3) entre los pacientes tratados con Enspryng, en comparación con 9,9 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 2,7, 25,2) entre los que recibieron el placebo.

En pacientes tratados con Enspryng en combinación, la tasa de infecciones fue de 132,5 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 108,2, 160,5) en comparación con 149,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 120,1, 184,1) en pacientes que recibieron placebo en combinación; la tasa de infecciones graves fue de 2,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 0,3, 9,2) en comparación con 5,0 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,0, 14,7) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación con TID.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Enspryng.

Los análisis de FC poblacional no detectaron ningún efecto de la AZA, los corticosteroides ni el MMF en el aclaramiento de Enspryng.

Se ha investigado la capacidad del tratamiento con Enspryng para reducir la exposición a medicamentos concomitantes metabolizados por las isoenzimas del CYP450 mediante el bloqueo de la señalización de la IL-6 utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (FCBF).

Esto indica que la supresión de la señalización de la IL-6 producida por el tratamiento con Enspryng a partir de los valores basales bajos observados en los estudios de fase III tendrá solo un efecto escaso en la exposición a una serie de sustratos del CYP450 investigados (aumento ≤ 15 % del ABC con todos los sustratos de las isoenzimas del CYP 1A2, 3A4, 2D6 y 2C19). Por consiguiente, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo, aunque es necesario actuar con precaución cuando se administre Enspryng o se suspenda su uso en pacientes que también estén recibiendo sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Generalidades

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de alternar o cambiar Enspryng por productos que sean biosimilares pero que no se consideren intercambiables. Por consiguiente, ha de sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de alternar los medicamentos o cambiar de tratamiento.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta de la jeringa precargada para asegurarse de que el fármaco que se va a administrar es Enspryng.

Posología recomendada

Enspryng debe administrarse en forma de inyección subcutánea.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enspryng puede utilizarse en monoterapia o en combinación con corticosteroides orales (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF). Consulte también la ficha técnica completa de estos productos.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 2 semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4) en las tres primeras administraciones.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 4 semanas.

Forma de administración

Los lugares de inyección recomendados son el abdomen y el muslo. Los lugares de inyección deben alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices ni zonas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida, dura o con heridas.

En las instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas para la administración de Enspryng.

La primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Un paciente adulto/cuidador puede administrar Enspryng en el domicilio si el médico responsable del tratamiento lo considera apropiado y el paciente adulto/cuidador domina la técnica de inyección.

Los pacientes/cuidadores deben acudir al médico de inmediato si el paciente presenta síntomas de una reacción alérgica grave y consultar al profesional sanitario responsable si puede continuarse o no el tratamiento con Enspryng.

Duración del tratamiento

Enspryng está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Dosis aplazadas u omitidas

Si se omite una inyección, deberá administrarse lo antes posible; no espere hasta la siguiente dosis prevista. Una vez administrada la dosis aplazada u omitida, deberá mantenerse el intervalo de 2 semanas (periodo de carga) o 4 semanas (periodo de mantenimiento) entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

Anomalías de las enzimas hepáticas

Si la elevación de la alanina-transaminasa (ALT) o la aspartato-transaminasa (AST) es >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y se asocia a cualquier grado de elevación de la bilirrubina, deberá suspenderse definitivamente el tratamiento con Enspryng.

Si la elevación de la ALT o de la AST es >5 veces el LSN y no se asocia a elevación de la bilirrubina, debe interrumpirse el tratamiento con Enspryng, que podrá reanudarse (inyección s. c. de 120 mg cada 4 semanas) cuando los valores de ALT y AST se hayan

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



normalizado y en función de la evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento en el paciente. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, se vigilarán estrechamente los parámetros hepáticos y, si se observa cualquier aumento posterior de la ALT/AST o la bilirrubina, se suspenderá definitivamente la administración del fármaco.

Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en la población pediátrica de menos de 12 años.

Uso en ancianos

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

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no es previsible que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia hepática.

Otras poblaciones de pacientes especiales

No procede

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. 2021005027 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 1.0 de Julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211115795
- Información para prescribir Inserto versión 1.0 de Julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211115795

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.2.4., 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 indicación *“Enspryng está indicado como monoterapia o en combinación con terapia con corticoides orales para el tratamiento de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en adultos que son antiacuaporina 4 (AQP4) seropositivos”*.

Además, la Sala recomienda incluir en advertencia y contraindicaciones

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Contraindicaciones:** Infección activa por hepatitis B, Tuberculosis activa o latente no tratada.
- **Advertencias:** Se observaron disminuciones en el recuento de neutrófilos en pacientes tratados con ENSPRYNG con una mayor incidencia que con el placebo. Los recuentos de neutrófilos deben controlarse de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, al intervalo regular determinado clínicamente.

Adicionalmente, la Sala recomienda incluir en el ítem de Instrucciones posológicas especiales **“No se han estudiado suficientemente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en la población de menos de 18 años”**.

Composición:

Cada mL de solución contiene 120 mg de Satralizumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Enspryng está indicado como monoterapia o en combinación con terapia con corticoides orales para el tratamiento de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en adultos que son antiacuaporina 4 (AQP4) seropositivos.

Contraindicaciones:

Infección activa por hepatitis B, Tuberculosis activa o latente no tratada.

Enspryng está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al satralizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se observaron disminuciones en el recuento de neutrófilos en pacientes tratados con ENSPRYNG con una mayor incidencia que con el placebo. Los recuentos de neutrófilos deben controlarse de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, al intervalo regular determinado clínicamente.

Generalidades

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Se debe retrasar la administración de Enspryng en los pacientes que presenten una infección activa hasta que se haya resuelto.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados simultáneamente con Enspryng, ya que no se ha determinado su seguridad clínica.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El intervalo entre la administración de vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con Enspryng debe ser conforme a las directrices de vacunación actuales referentes a los inmunomoduladores o inmunodepresores.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes tratados con Enspryng. Se recomienda actualizar todas las vacunaciones de los pacientes de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Enspryng.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas asociadas al tratamiento con Enspryng; la mayoría de las elevaciones fueron inferiores a 5 veces el LSN, no limitaron el tratamiento y se resolvieron durante la administración de Enspryng.

Las concentraciones de ALT y AST deben vigilarse cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante 1 año y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las recomendaciones para la suspensión del tratamiento se presentan en el apartado Posología y administración, Modificaciones de la dosis.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre abuso y dependencia con este fármaco. Sin embargo, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng produzca dependencia a partir de los datos disponibles.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Enspryng en monoterapia o en combinación con TID se evaluó a partir de los datos de dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (BN40898 y BN40900), en los que participaron 63 pacientes expuestos a Enspryng en monoterapia y 41 expuestos a Enspryng en combinación con un TID.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia fueron cefalea, artralgia y reacciones relacionadas con la inyección

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han notificado en relación con el uso de Enspryng en monoterapia o en combinación con TID en los ensayos clínicos. El periodo de tratamiento fue más prolongado en los pacientes de los grupos tratados con Enspryng en ambos estudios clínicos que en los grupos de placebo (o de placebo en combinación con TID); las reacciones adversas se evaluaron durante

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



194 años-paciente (AP) en los grupos de Enspryng y 100 AP en los grupos de placebo. Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente: muy frecuente (21/10), frecuente (21/100 a <1/10), poco frecuente (21/1000 a <1/100), rara (21/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor en los ensayos clínicos

Reacciones adversas (MedDRA)	Episodios por 100 AP		Número de pacientes (%)		Categoría de frecuencia con Enspryng
	Enspryng AP = 193,74	Placebo ¹ AP = 100,10	Enspryng n = 104	Placebo ¹ n = 74	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	18,07	10,99	20 (19,2 %)	8 (10,8 %)	Muy frecuente
Migraña	2,06	0,00	4 (3,8 %)	0	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la inyección	17,03	8,99	13 (12,5 %)	7 (9,5 %)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	7,23	1,0	14 (13,5 %)	1 (1,4 %)	Muy frecuente
Rigidez musculoesquelética	2,58	0,00	5 (4,8 %)	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Exantema	7,23	4,00	9 (8,7 %)	3 (4,1 %)	Frecuente
Prurito	4,13	1,00	6 (5,8 %)	1 (1,4 %)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	3,10	1,00	6 (5,8 %)	1 (1,4 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Edema periférico	2,58	0,00	5 (4,8 %)	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Rinitis alérgica	2,06	0,00	4 (3,8 %)	0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Hipofibrinogenemia	1,55	0,00	3 (2,9 %)	0	Frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Reacciones relacionadas con la inyección (RRI)

Las RRI notificadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con TID fueron predominantemente leves o moderadas y la mayoría aparecieron en las 24 horas siguientes a la inyección. Los síntomas sistémicos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificados con más frecuencia fueron diarrea y cefalea. Las reacciones locales en el lugar de inyección más frecuentes consistieron en rubefacción, eritema, prurito, exantema y dolor.

Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección obligó a interrumpir la administración o suspender definitivamente el tratamiento.

Infecciones

En el estudio de Enspryng en monoterapia, la tasa de infecciones fue inferior entre los pacientes tratados con Enspryng [99,8 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 82,4, 119,8)] que entre los tratados con placebo [162,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 125,8, 206,9)]. La tasa de infecciones graves fue de 5,2 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,9, 11,3) entre los pacientes tratados con Enspryng, en comparación con 9,9 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 2,7, 25,2) entre los que recibieron el placebo.

En pacientes tratados con Enspryng en combinación, la tasa de infecciones fue de 132,5 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 108,2, 160,5) en comparación con 149,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 120,1, 184,1) en pacientes que recibieron placebo en combinación; la tasa de infecciones graves fue de 2,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 0,3, 9,2) en comparación con 5,0 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,0, 14,7) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación con TID.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Enspryng.

Los análisis de FC poblacional no detectaron ningún efecto de la AZA, los corticosteroides ni el MMF en el aclaramiento de Enspryng.

Se ha investigado la capacidad del tratamiento con Enspryng para reducir la exposición a medicamentos concomitantes metabolizados por las isoenzimas del CYP450 mediante el bloqueo de la señalización de la IL-6 utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (FCBF).

Esto indica que la supresión de la señalización de la IL-6 producida por el tratamiento con Enspryng a partir de los valores basales bajos observados en los estudios de fase III tendrá solo un efecto escaso en la exposición a una serie de sustratos del CYP450 investigados (aumento ≤ 15 % del ABC con todos los sustratos de las isoenzimas del CYP 1A2, 3A4, 2D6 y 2C19). Por consiguiente, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo, aunque es necesario actuar con precaución cuando se administre Enspryng o se suspenda su uso en pacientes que también estén recibiendo sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Generalidades

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido la seguridad ni la eficacia de alternar o cambiar Enspryng por productos que sean biosimilares pero que no se consideren intercambiables. Por consiguiente, ha de sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de alternar los medicamentos o cambiar de tratamiento.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta de la jeringa precargada para asegurarse de que el fármaco que se va a administrar es Enspryng.

Posología recomendada

Enspryng debe administrarse en forma de inyección subcutánea.

Enspryng puede utilizarse en monoterapia o en combinación con corticosteroides orales (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF). Consulte también la ficha técnica completa de estos productos.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 2 semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4) en las tres primeras administraciones.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 4 semanas.

Forma de administración

Los lugares de inyección recomendados son el abdomen y el muslo. Los lugares de inyección deben alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices ni zonas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida, dura o con heridas.

En las instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas para la administración de Enspryng.

La primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Un paciente adulto/cuidador puede administrar Enspryng en el domicilio si el médico responsable del tratamiento lo considera apropiado y el paciente adulto/cuidador domina la técnica de inyección.

Los pacientes/cuidadores deben acudir al médico de inmediato si el paciente presenta síntomas de una reacción alérgica grave y consultar al profesional sanitario responsable si puede continuarse o no el tratamiento con Enspryng.

Duración del tratamiento

Enspryng está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Dosis aplazadas u omitidas

Si se omite una inyección, deberá administrarse lo antes posible; no espere hasta la siguiente dosis prevista. Una vez administrada la dosis aplazada u omitida, deberá

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenerse el intervalo de 2 semanas (periodo de carga) o 4 semanas (periodo de mantenimiento) entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

Anomalías de las enzimas hepáticas

Si la elevación de la alanina-transaminasa (ALT) o la aspartato-transaminasa (AST) es >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y se asocia a cualquier grado de elevación de la bilirrubina, deberá suspenderse definitivamente el tratamiento con Enspryng.

Si la elevación de la ALT o de la AST es >5 veces el LSN y no se asocia a elevación de la bilirrubina, debe interrumpirse el tratamiento con Enspryng, que podrá reanudarse (inyección s. c. de 120 mg cada 4 semanas) cuando los valores de ALT y AST se hayan normalizado y en función de la evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento en el paciente. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, se vigilarán estrechamente los parámetros hepáticos y, si se observa cualquier aumento posterior de la ALT/AST o la bilirrubina, se suspenderá definitivamente la administración del fármaco.

Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado suficientemente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en la población de menos de 18 años.

Uso en ancianos

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

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no es previsible que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia hepática.

Otras poblaciones de pacientes especiales

No procede

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N170 se acepta el Satralizumab para el tratamiento de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

Satralizumab: Solución para inyección de 120 mg.

“La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Satralizumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.”

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto Enspryng considerando 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.**

La información farmacológica del presente concepto es la debe figurar en el inserto, la información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

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

3.1.2.7 REFIXIA® 2000UI

Expediente : 20187850
Radicado : 20201156081 / 20211116688
Fecha : 17/06/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 500 UI (3.29 mg) de Factor IX de coagulación humana recombinante, Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad,

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado. En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:



No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En iliopectíneo, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

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. 2021003579 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201156081
- Información para prescribir CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201156081
- Instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201156081

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.2.1., 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:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 500 UI (3.29 mg) de Factor IX de coagulación humana recombinante, Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hematomas no complicados, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En iliopeas, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v2, la información para prescribir CCDS v2 e instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201156081

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.4 del producto REFIXIA® considerando 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.

3.1.2.8 REFIXIA® 1000UI

Expediente : 20187978
Radicado : 20201158054 / 20211117262
Fecha : 17/06/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 250 UI (1.64mg) de Factor IX de coagulación humana recombinante, Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica
No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En iliopeas, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

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. 2021007151 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

- Inserto CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054
- Información para prescribir CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054
- Instructivo de uso CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 250 UI (1.64mg) de Factor IX de coagulación humana recombinante, Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.**

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica.

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En flapsos, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Quando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v2, la información para prescribir CCDS v2 e instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158054

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.4 del producto REFIXIA® considerando 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.

3.1.2.9 REFIXIA® 500UI

Expediente : 20187982
Radicado : 20201158089 / 20211127783
Fecha : 30/06/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 125 UI (0.82 mg) de Factor IX de coagulación humana recombinante, Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En miembros, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

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. 2021008023 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

Inserto CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089

Información para prescribir CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089

Instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.2.3., 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 125 UI (0.82 mg) de Factor IX de coagulación humana recombinante, Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.**

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.
Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito óptico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de replazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hematomas no complicados, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En lloposos, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®



Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Quando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Norman farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS v2, la información para prescribir CCDS v2 e instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.4 del producto REFIXIA® considerando 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. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN STRENSIQ® 100 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20162568
Radicado : 20191082765 / 20201143153 / 20211075353
Fecha : 20/04/2021
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de Asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de Asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa. Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, náuseas, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de Strensiq y se pueden dar en pacientes que llevan en tratamiento más de un año. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar Strensiq, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria.

La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
	Muy frecuentes	Eritema

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

¹ Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

² Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.

Un paciente tratado en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/ fiebre, irritabilidad, náuseas, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no han mostrado signos de hipersensibilidad tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática y renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Strensiq se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021011099 del 05 de abril de 2021 en el sentido de:

- Revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución No. Resolución No. 2021011099 de 5 de abril de 2021, en el sentido de aprobar la indicación del producto Strensiq, conforme con la evidencia científica allegada dentro de este trámite, de la siguiente manera:

“Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.”

- Corregir las normas farmacológicas en el sentido de indicar que el producto Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición presentado por el interesado, La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara y ratifica que la indicación “... iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años...”, emitida en el Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.2.1., está basada en la información clínica aportada por el interesado, que solo incluía pacientes hasta los 12 años (perinatal, infantil y juvenil), para inicio de tratamiento con Asfotasa alfa para hipofosfatasa, razón por la cual la Sala recomendó limitar la indicación para ese grupo etario.

En cuanto al único estudio que incluía pacientes de 13 a 65 años, ENB-00-9-10, es de resaltar que de los 19 pacientes presentados solo 6 estaba en el rango de 13 a 18 años y 13 en el rango de mayores de 18 años con resultados en marcadores bioquímicos (PIP – PLP), radiológicos (DEXA) e histopatológicos (biopsia de cresta ilíaca) que no muestran diferencias claramente significativas con respecto al grupo control y tampoco se evidencian resultados de eficacia clínica (6MWT) que lleven a recomendar el uso para iniciar tratamiento en mayores de 12 años.

3.2.2 BERINERT® 500UI/ML POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20205432
Radicado : 20211126462
Fecha : 29/06/2021
Interesado : Csl Behring GmbH

Composición:

Cada mL contiene 500 Unidades de Inhibidor de la C1 Esterasa tras la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

BERINERT se utiliza para la prevención de los ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 6 años.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Individuos que han experimentado reacciones de hipersensibilidad que amenazan la vida, incluida la anafilaxia, a preparaciones C1-INH o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si se producen reacciones alérgicas graves, la administración de BERINERT 2000/ BERINERT 3000, se debe interrumpir inmediatamente (por ejemplo, interrumpiendo la inyección) y se debe iniciar la atención médica apropiada.

En caso de un ataque agudo de AEH, se debe iniciar un tratamiento individualizado.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos tromboembólicos (ETE)

Se ha producido trombosis en intentos de tratamiento con altas dosis de C1-INH I.V., para la profilaxis o terapia del síndrome de fuga capilar antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis sin licencia). En la dosis S.C. recomendada, no se ha establecido una relación causal entre ETE y el uso de concentrado C1-INH.

Seguridad Viral

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándares como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus de naturaleza desconocida o emergentes y otros patógenos.

Las medidas aplicadas se consideran eficaces para los virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y virus no envueltos como el virus VHA y el parvovirus B19.

Se recomienda que cada vez que BERINERT 2000 / BERINERT 3000 se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto se registren para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Es posible que su médico le recomiende la vacunación contra la hepatitis A y B si usted se trata periódicamente/repetidamente con medicamentos derivados del plasma humano.

Embarazo

Se dispone de información limitada sobre la ausencia de incremento de riesgo del uso de productos con inhibidor de C1 humano durante el embarazo. El inhibidor de la C1 es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado estudios toxicológicos con BERINERT 2000 / BERINERT 3000 en animales sobre la reproducción y el desarrollo. No se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad o el desarrollo pre y posnatal en humanos.

En un estudio retrospectivo de colección de casos, 22 mujeres embarazadas con AEH tipo I y con un rango de edad de 20 a 38 años recibieron dosis de C1-INH de 500 o 1000 UI por administración vía I.V. para el tratamiento de los ataques agudos antes, durante y / o después del embarazo (total de 35 embarazos). No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH antes, durante, o después del embarazo.

En un registro observacional (318 sujetos en total) se recopilieron datos sobre 11 embarazos en 10 sujetos (de 16 a 40 años) que recibieron hasta 3000 UI de C1-INH (administración I.V.) para tratar o prevenir los ataques de AEH. No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH.

En un estudio de extensión de etiqueta abierta, 4 mujeres embarazadas con AEH tipo I y con edades de 19 a 32 años recibieron C1-INH (administración s.c.). Los pacientes recibieron 40-60 UI / kg por administración s.c. durante 4 a 8 semanas (9 a 15 dosis) durante el primer trimestre. Las cuatro mujeres dieron a luz bebés sanos.

Lactancia

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay información sobre la excreción de BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en la leche materna, el efecto sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de BERINERT 2000/BERINERT 3000 de la madre y cualquier efecto adverso potencial de BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en el lactante o de la afección materna subyacente.

En un estudio retrospectivo de colección de casos, se documentó la lactancia materna para recién nacidos de 21 de 35 nacimientos con una duración media de 4,8 meses (entre 1 y 34 meses). Las madres fueron tratadas en el posparto con dosis de C1-INH de hasta 1000 UI por administración vía I.V., para el tratamiento de ataques agudos de AEH. No se asociaron eventos adversos a las madres con el tratamiento con C1-INH después del embarazo. No hay información sobre el efecto sobre el lactante amamantado.

Fertilidad

El inhibidor de la C1 es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado ensayos sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

BERINERT 2000 / BERINERT 3000 tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se obtuvieron del Estudio 3001, un estudio pivotal de fase 3 en pacientes (n = 86) con AEH que recibieron BERINERT 2000 / BERINERT 3000 por vía subcutánea. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de extensión abierto (Estudio 3002) de hasta 140 semanas (n = 126). La frecuencia de reacciones adversas se basa en eventos relacionados con BERINERT 2000 / BERINERT 3000, Se estima por paciente y se clasifica como:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras ($<1/10,000$)



Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^a	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (Hipersensibilidad, prurito, erupción y urticaria)	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
Trastornos del Sistema nervioso	Mareo	Frecuentes

^a Hematoma en el sitio de inyección, frío en el sitio de inyección, secreción en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, endurecimiento en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de BERINERT 2000 / BERINERT 3000 se evaluó en un subgrupo de once pacientes, de 8 a < 17 años de edad, en ambos estudios, estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001), y en el estudio extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), fue consistente con los resultados generales de seguridad.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El perfil de seguridad de BERINERT 2000 / BERINERT 3000, se evaluó en un subgrupo de diez pacientes, de 65 a 72 años de edad, en ambos estudios, estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001), y en el estudio extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), fue consistente con los resultados generales de seguridad. En general, los datos de seguridad del estudio de extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), que consta de 64 pacientes que continuaron del estudio 3001 y 62 pacientes que no lo hicieron, fue consistente con los datos de seguridad del estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Adultos

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:
20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema agudo:
1000 UI antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica.

Población pediátrica

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:
20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema agudo:
De 15 a 30 UI por kilogramo de peso corporal (15-30 UI/kg de p.c.) antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica. La dosis debe escogerse teniendo en cuenta las circunstancias clínicas (por ejemplo, el tipo de intervención y la gravedad de la enfermedad).

Forma de administración

Berinert debe reconstituirse siguiendo las instrucciones incluidas en el prospecto.

La solución reconstituida de

- Berinert 500 debe ser transparente y clara.

La solución debe administrarse por inyección intravenosa lenta. Berinert 500 también puede administrarse mediante perfusión (4 ml/minuto).

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 Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegado mediante radicado No. 20211126462
- Información para prescribir versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegado mediante radicado No. 20211126462
- Declaración sucinta versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegado mediante radicado No. 20211126462

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

3.2.3 TARTUZ® TRASTUZUMAB POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20205808
Radicado : 20211131380
Fecha : 07/07/2021
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene Trastuzumab 440 mg de polvo liofilizado para infusión intravenosa.
Cada vial contiene Trastuzumab 150 mg de polvo liofilizado para infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir para infusión intravenosa

Indicaciones: (Del Documento)

Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión de HER2:

*En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.

*En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.

*En combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales. Cáncer de mama precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-Positivo:

*Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).

*Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

*En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.

*En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro. Cáncer gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.
Embarazo y Lactancia

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) tras la administración de Trastuzumab:

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca

- Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Ssociety [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada). Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA).

El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración del Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado. Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab. No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP):

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m²). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia. No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IGG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab.
Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab.
Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Reacciones adversas:

Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio "ARDS") han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardíaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné, prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinosfaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas, úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase IIIIV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada. La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardíacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace mortal y formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación: Uso exclusivamente intravenoso.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de es de 2 mg/kg. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes dosis pueden ser administradas en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes pueden ser administradas en infusión de 30 minutos.

Duración del tratamiento: Las pacientes con CMM deben ser tratadas con hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Trastuzumab I.V. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas: Formulación I.V.: Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según la pauta original. Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis de carga en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán luego conforme a la pauta original.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia. No se requiere de ajustes en las dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 1, allegado mediante radicado No. 20211131380
- Información para prescribir versión 1, allegado mediante radicado No. 20211131380.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. ENTYVIO® (SUBCUTÁNEO) VEDOLIZUMAB 108 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20205921
Radicado : 20211132790
Fecha : 08/07/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 108 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la Enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones de Hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada.

Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Estudios clínicos

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes (n = 1822) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

El vedolizumab subcutáneo se estudió en dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes adultos con colitis ulcerosa (VISIBLE 1; n = 383) o enfermedad de Crohn (VISIBLE 2; n = 644). La seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo se están estudiando en un estudio de extensión abierto y en curso que incluye pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Se realizó un análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) que fueron aleatorizados en los dos estudios clínicos controlados con placebo (VISIBLE 1 y VISIBLE 2) y en el estudio de extensión abierto.

La duración media de la exposición en estos pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo fue de 591.4 días.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad general y efectos adversos en los pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo en comparación con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, con la excepción de las reacciones en el lugar de la inyección (solo con administración subcutánea).

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en pacientes que recibieron vedolizumab en estudios clínicos

Frecuencia* / Clasificación por órganos y Sistemas †	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	–
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	–	Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	–	Náusea



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	–	Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	–	Pirexia Fatiga Reacciones en el lugar de la inyección†

* La frecuencia se basa en datos de estudios clínicos con administración intravenosa, excepto donde se indica a continuación.

† Las ADR incluidas como términos preferidos se basan en la versión 14.0 de MedDRA.

‡ Solo administración subcutánea

Experiencia Post comercialización

En la fase de post comercialización se reportaron casos de anafilaxia. Se desconoce la frecuencia de anafilaxia en este contexto.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y <1% resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) en estudios clínicos, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 5,1% de los pacientes.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad leve o moderada y ninguna se informó como grave. Ninguno provocó la interrupción del tratamiento del estudio o cambios en el programa de dosificación. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron en 1 a 4 días. No se informó anafilaxia después de la administración subcutánea de vedolizumab en estudios clínicos.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por añopaciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por añopaciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

En estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, la tasa de infecciones en pacientes tratados con vedolizumab con un IMC de 30 kg / m² o más fue mayor que en aquellos con un IMC de menos de 30 kg / m².

Inmunogenicidad

Se desarrolló y validó un método de disociación ácida por electroquimioluminiscencia (ECL) para la detección de anticuerpos anti-vedolizumab. La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab con vedolizumab intravenoso con el método de ECL de tolerancia farmacológica para pacientes en los estudios GEMINI 1 y GEMINI 2 que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 6% (86 de 1427). De los 86 pacientes positivos a anticuerpos anti-vedolizumab, 20 eran persistentemente positivos y 56 desarrollaron anticuerpos neutralizantes a vedolizumab.

La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab contra vedolizumab subcutáneo en VISIBLE 1 y VISIBLE 2 con el método ECL en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 3,4% (13 de 381). De los 13 pacientes que dieron positivo a anticuerpos anti-vedolizumab, 7 pacientes fueron persistentemente positivos y 7 desarrollaron anticuerpos neutralizantes para vedolizumab. En general, no hubo una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab y los eventos adversos después de la administración intravenosa o subcutánea de vedolizumab.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn

La pauta posológica recomendada de vedolizumab subcutáneo como tratamiento de mantenimiento, después de al menos dos perfusiones intravenosas, es de 108 mg administrados por inyección subcutánea una vez cada 2 semanas. La primera dosis de mantenimiento subcutánea debe administrarse en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada y, posteriormente, cada 2 semanas. Consulte la sección sobre “Administración intravenosa” para conocer el programa de dosificación intravenosa.

Dosis perdidas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab subcutáneo o si un paciente omite una (s) dosis programada de vedolizumab subcutáneo, aconseje al paciente que se inyecte la siguiente dosis subcutánea lo antes posible y luego cada 2 semanas. El período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 46 semanas sin un aumento evidente de los eventos adversos o reacciones en el lugar de la inyección durante el reinicio del tratamiento con vedolizumab subcutáneo.

Corticoesteroides

En pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab intravenoso o vedolizumab subcutáneo, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración - Administración subcutánea

Vedolizumab en jeringa prellenada o pluma prellenada/autoinyector es solo para inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado sobre la técnica correcta de inyección subcutánea, el paciente o su cuidador puede inyectar vedolizumab subcutáneo si su médico lo determina apropiado. Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser de incolora a amarilla. No utilice la jeringa prellenada o una pluma prellenada/autoinyector con partículas visibles o decoloración.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211132790
- Información para prescribir CCDS versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211132790

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. CEBION® 500MG TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 4098
Radicado : 20201237056
Fecha : 10/12/2020
Interesado : Procter & Gamble Colombia LTDA

Composición:

Cada tableta masticable contiene 290 mg de Acido Ascorbico y 260 mg de Ascorbato de Sodio equivalentes a 500 mg de Vitamina C

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: (Del Registro)

Deficiencia de vitamina C.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Adminístrese con precaución a pacientes con oxaluria. Para el sabor tropical debe llevar además: contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

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

Nuevas indicaciones:

Mantener niveles adecuados de Vitamina C, para fortalecer el sistema inmune y reducir la severidad y duración de los síntomas por resfriado común.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información clínica presentada no sustenta las indicaciones solicitadas y, por el contrario, algunos de los artículos resaltan la no utilidad de la Vitamina C en las mismas. La Sala reitera que la única indicación aceptada para la Vitamina C es para los casos demostrados de deficiencia de Vitamina C (escorbuto).

3.4.1.2. OFEV® 150mg OFEV® 100mg

Expediente : 20103084 / 20126426
Radicado : 20201258740 / 20201258741
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 180,6mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cápsula blanda contiene 120,4mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (fpi) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev está contraindicado durante el embarazo.

Acta 11 de 2020 numeral 3.4.1.7.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo qt y reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios clínicos, la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios impulsivos realizados en pacientes con fpi, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio senscis realizado en pacientes con ssc-ild, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de ofev® en el 6,9 % de los pacientes

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev®.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios impulsivos, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio senscis, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev®.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev® en dichos pacientes. Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) deben tratarse con una dosis reducida de ofev®. Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal.

La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 3 veces el límite normal superior (uln), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con ofev® (10,3 % para impulsis; 11,1 % para senscis) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para impulsis; 8,3 % para senscis). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios impulsis, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; ofev®: 1,3 %). En el

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio senscis, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; ofev®: 1,4 %)

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios impulsis, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con ofev®.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con ofev® y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %).

En el estudio senscis, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con ofev®. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con ofev®

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o aines. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de ofev®. El tratamiento con ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera

Embarazo

No existe información sobre el uso de ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con ofev® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con ofev®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (0,5 % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con ofev®

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (mrhd), de 150 mg dos veces al día

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con ofev®

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

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

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto No. 2020OCT07_V20 allegado mediante radicado No. 20201258740 / 20201258741
- Información para Prescribir No. V_20 del 7 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201258740 / 20201258741

Nuevas indicaciones

Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Ofev® también está indicado para el tratamiento de “otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo”.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev® está indicado.

La dosis recomendada de Ofev® es 150 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales, Reacciones adversas) de Ofev® podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de OFEV® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV®.

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de OFEV® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con OFEV® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C).

Modo de administración

Las cápsulas de OFEV® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

Nuevas precauciones o advertencias

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

- Diarrea

En los estudios clínicos (véase la sección Estudios clínicos), la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI se informó diarrea en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con Ofev® y placebo respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 4,4% de los pacientes. En el estudio INBUILD realizado en pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo se informó diarrea en el 66,9% versus el 23,9% de los pacientes tratados con Ofev® y

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 16,0% de los pacientes y a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 5,7% de los pacientes. En el estudio SENSCIS realizado en pacientes con SSc-ILD se informó diarrea en el 75,7% versus el 31,6% de los pacientes tratados con Ofev® y placebo respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 22,2% de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 6,9% de los pacientes. (véase la sección Reacciones adversas).

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

- Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia (véase la sección Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 2,0% de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes. En el estudio INBUILD, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción de tratamiento con Ofev® fue de 0,3% y 0,9% respectivamente. En el estudio SENSCIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con Ofev® fue del 2,1% y 1,4% respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de OFEV® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con OFEV® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev®.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev®, a intervalos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (véase la sección Posología y administración). Si alguno de estos aumentos en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección Farmacocinética).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado.

En los estudios clínicos con Ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en los pacientes tratados con Ofev® o fue similar entre los grupos de tratamiento (Ofev® 10,3% versus placebo 7,8% para INPULSIS; Ofev® 11,1% versus placebo 12,7% para INBUILD; Ofev® 11,1% versus placebo 8,3% para SENSCIS) La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en los 2 grupos de tratamiento (Ofev® 1,3% versus placebo 1,4% para INPULSIS; Ofev® 0,9% versus placebo 1,5% para INBUILD; Ofev® 1,4% versus placebo 0,7% para SENSCIS).

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios clínicos, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes (Ofev® 2,5% versus placebo 0,7% para INPULSIS; Ofev® 0,9% versus placebo 0,9% para INBUILD; Ofev® 0,7% versus placebo 0,7% para SENSCIS). En los

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios INPULSIS, un porcentaje mayor de pacientes experimentó infartos de miocardio en el grupo de tratamiento con Ofev® (1,6%) en comparación con el grupo placebo (0,5%), mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con Ofev® y el grupo tratado con placebo. En los estudios INBUILD y SENSCIS, el infarto de miocardio se observó con frecuencia baja: Ofev® 0,9% versus placebo 0,9% para INBUILD; Ofev® 0% versus placebo 0,7% para SENSCIS.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia aguda de miocardio.

Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con OFEV®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con OFEV®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de OFEV®. El tratamiento con OFEV® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Proteinuria de rango nefrótico

Después de la comercialización se consignaron muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron coherentes con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar la OFEV®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la cicatrización normal de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con OFEV® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con OFEV® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática de etinilestradiol ni de lovonorgestrel (véase la sección Farmacocinética). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos que usen una alternativa anticonceptiva altamente eficaz.

Embarazo

No existe información sobre el uso de OFEV® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones), y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con OFEV® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo OFEV®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV®.

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección Toxicología). A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día (véase la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con OFEV®.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OFEV® ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 663 pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con OFEV® 150 mg dos veces al día contra placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III en el que se comparó el tratamiento con OFEV® 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas en 663 pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo (INBUILD).
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con OFEV® 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización.

En los estudios clínicos, las reacciones adversas asociadas con el uso de OFEV® informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

El perfil de seguridad de OFEV® en un estudio de extensión a largo plazo en pacientes con FPI, tratados durante un período de 1 a más de 5 años, fue concordante con el observado en los estudios de fase III (véase la sección Estudios clínicos).

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección Advertencias y precauciones especiales.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas de nintedanib</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Pancreatitis [65]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [26] Aumento de las enzimas hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) • Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) • Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP) • Aumento de la gamma glutamiltransferasa (GGT) Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Sangrado ^{1,2} [65]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia [61]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Descenso de peso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema [64] Prurito [64] Alopecia [63]
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea [63]
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ²⁾ [32]

- 1) El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.
2) Los eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el periodo posterior a la comercialización.

Nuevas interacciones:

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección Farmacocinética). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{máx} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3% sobre la base del AUC y a un 60,3% sobre la base de la C_{máx} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV® (véase la sección Posología y administración).

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P gp nulo o mínimo.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alimentos

Se recomienda que OFEV® se administre con alimentos (véase la sección Farmacocinética).

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (véase la sección Farmacocinética). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

La coadministración de nintedanib junto con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales en ningún grado relevante.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto No. 2020OCT07_V20 allegado mediante radicado No. 20201258740 / 20201258741**
- **Información para Prescribir No. V_20 del 7 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201258740 / 20201258741**

Nuevas indicaciones

Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Ofev® también está indicado para el tratamiento de “otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo”.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev® está indicado.

La dosis recomendada de Ofev® es 150 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales, Reacciones adversas) de Ofev® podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de OFEV® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV®.

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de OFEV® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con OFEV® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C).

Modo de administración

Las cápsulas de OFEV® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

Nuevas precauciones o advertencias

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

• Diarrea

En los estudios clínicos (véase la sección Estudios clínicos), la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI se informó diarrea en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con Ofev® y placebo respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 4,4% de los pacientes. En el estudio INBUILD realizado en pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo se informó diarrea en el 66,9% versus el 23,9% de los pacientes tratados con Ofev® y placebo respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 16,0% de los pacientes y a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 5,7% de los pacientes. En el estudio SENSCIS realizado en pacientes con SSc-ILD se informó diarrea en el 75,7% versus el 31,6% de los pacientes tratados con Ofev® y placebo respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 22,2% de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 6,9% de los pacientes. (véase la sección Reacciones adversas).

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

• Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia (véase la sección Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 2,0% de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes. En el estudio INBUILD, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción de tratamiento con Ofev® fue de 0,3% y 0,9% respectivamente. En el estudio SENSCIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causaron la interrupción del tratamiento con Ofev® fue del 2,1% y 1,4% respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de OFEV® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con OFEV® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev®.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (véase la sección Posología y administración). Si alguno de estos aumentos en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección Farmacocinética).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con Ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en los pacientes tratados con Ofev® o fue similar entre los grupos de tratamiento (Ofev® 10,3% versus placebo 7,8% para INPULSIS; Ofev® 11,1% versus placebo 12,7% para INBUILD; Ofev® 11,1% versus placebo 8,3% para SENSCIS) La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en los 2 grupos de tratamiento (Ofev® 1,3% versus placebo 1,4% para INPULSIS; Ofev® 0,9% versus placebo 1,5% para INBUILD; Ofev® 1,4% versus placebo 0,7% para SENSCIS).

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios clínicos, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes (Ofev® 2,5% versus placebo 0,7% para INPULSIS; Ofev® 0,9% versus placebo 0,9% para INBUILD; Ofev® 0,7% versus placebo 0,7% para SENSCIS). En los estudios INPULSIS, un porcentaje mayor de pacientes experimentó infartos de miocardio en el grupo de tratamiento con Ofev® (1,6%) en comparación con el grupo placebo (0,5%), mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con Ofev® y el grupo tratado con placebo. En los estudios INBUILD y SENSCIS, el infarto de miocardio se observó con frecuencia baja: Ofev® 0,9% versus placebo 0,9% para INBUILD; Ofev® 0% versus placebo 0,7% para SENSCIS.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia aguda de miocardio.

Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con OFEV®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con OFEV®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de OFEV®. El tratamiento con OFEV® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Proteinuria de rango nefrótico

Después de la comercialización se consignaron muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron coherentes con micro-angiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar la OFEV®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la cicatrización normal de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con OFEV® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con OFEV® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática de etinilestradiol ni de lovonorgestrel (véase la sección Farmacocinética). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos que usen una alternativa anticonceptiva altamente eficaz.

Embarazo

No existe información sobre el uso de OFEV® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones), y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con OFEV® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo OFEV®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV®.

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección Toxicología). A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día (véase la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con OFEV®.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

OFEV® ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 663 pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con OFEV® 150 mg dos veces al día contra placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III en el que se comparó el tratamiento con OFEV® 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas en 663 pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo (INBUILD).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con OFEV® 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización.

En los estudios clínicos, las reacciones adversas asociadas con el uso de OFEV® informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

El perfil de seguridad de OFEV® en un estudio de extensión a largo plazo en pacientes con FPI, tratados durante un período de 1 a más de 5 años, fue concordante con el observado en los estudios de fase III (véase la sección Estudios clínicos).

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección Advertencias y precauciones especiales.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas

Nuevas interacciones:

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección Farmacocinética). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la Cmáx en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3% sobre la base del AUC y a un 60,3% sobre la base de la Cmáx ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV® (véase la sección Posología y administración).

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P gp nulo o mínimo.

Alimentos

Se recomienda que OFEV® se administre con alimentos (véase la sección Farmacocinética).

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (véase la sección Farmacocinética). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

La coadministración de nintedanib junto con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales en ningún grado relevante.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto No. 2020OCT07_V20 y la información para prescribir No. V_20 del 7 de octubre de 2020 allegados mediante radicados No. 20201258740 / 20201258741

3.4.1.3 CLARITYNE® D REPETABS

Expediente : 1981354
Radicado : 20191178593 / 20201182545 / 20211106762
Fecha : 01/06/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada gragea contiene 5mg de Loratadina y 30mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Gragea

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que han demostrado sensibilidad o discrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar. También está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o dentro de los 14 días de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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. 2021018543 del 19 de mayo de 2021, en el sentido de:

Revocar el Artículo segundo de la Resolución No. 2021018543 de 19 de mayo de 2021, por medio del cual decide negar el cambio de condición de venta, y, en consecuencia, aprobar el cambio de condición de venta a medicamento de venta libre para el producto Clarityne D

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Repetabs, toda vez que cumple con los criterios consagrados en el Artículo 1° de la Resolución 0886 de 2004.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la Sala acepta su argumentación y en consecuencia recomienda reclasificar la condición de venta del producto de la referencia Clarityne D Repetabs (5mg de Loratadina y 30mg de Clorhidrato de Fenilefrina) de prescripción a venta libre.

3.4.1.4 P-NATAL

Expediente : 20098323
Radicado : 20201157353 / 20211118927
Fecha : 18/06/2021
Interesado : Healthy America Colombia S.A.S

Composición:

Cada cápsula contiene:

Vitamina A Palmitato (1700000 UI/g) 1,5671mg, equivalentes a 2664 UI de Vitamina A
Vitamina D3 (1000000 UI/g) 0,4 mg, equivalentes a 400 UI de Vitamina D
DI- Alfa Tocoferil Acetato 10 mg, equivalentes a 10UI de Vitamina E
Ascorbato de Sodio 78,7333 mg, equivalentes a 70 mg de Ácido Ascórbico
3,0 mg de Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)
3,4 mg de Riboflavina (Vitamina B2)
17,0 mg de Nicotinamida
4,0 mg de Piridoxina Clorhidrato (Vitamina B6)
0,600 mg de Ácido Fólico
Vitamina B12 1:1000 2,2 mg, equivalentes a 2,2 mcg de Vitamina B12
Fumarato Ferroso 91,268 mg, equivalentes a 30 mg de Hierro
Carbonato de calcio pesado (40% de ca) 312,5 mg, equivalentes a 125 mg de Calcio
Óxido de Zinc (80,35% de Zinc) 18,671 mg, equivalentes a 15 mg de Zinc
Ácido Decosaheptaenoico al 50% 350 mg, equivalentes a 150 mg de DHA

Forma farmacéutica:

Capsula blanda de gelatina con cubierta entérica

Indicaciones: (Del Registro)

Complemento multivitamínico prenatal.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: El exceso de retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos.

Advertencias y precauciones: Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003542 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones:

Prevención de carencias nutricionales que según criterio médico puedan afectar el curso normal del embarazo en mujeres gestantes con deficiencias nutricionales causadas por alguna condición médica, o por un aporte reducido de nutrientes en el embarazo.

Nueva dosificación: Tomar una cápsula al día. Adultos

Nueva vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones:

Hipervitaminosis.
Hipersensibilidad a los componentes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mantenerse fuera del alcance de los niños.

Hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos. Suspendir en caso de cualquier sospecha de reacción alérgica o reacción alérgica franca. No exceder la dosis prescrita.

Nuevas reacciones adversas:

Hipersensibilidad a los componentes. El exceso de retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones:

No se conocen.

Nueva condición de venta: Venta con fórmula facultativa

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 no da respuesta satisfactoria al auto emitido en el Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.1.6, sino que se limita a proponer

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una modificación de la indicación a **“Prevención de carencias nutricionales que según criterio médico puedan afectar el curso normal del embarazo en mujeres gestantes con deficiencias nutricionales causadas por alguna condición médica, o por un aporte reducido de nutrientes en el embarazo”**, justificándola en guías nacionales.

La sala considera que la prevención de carencias nutricionales, ya sea por condiciones médicas o aporte reducido de nutrientes, no se solucionan con el uso de multivitamínicos sino con una adecuada educación y acceso a una nutrición balanceada que les permita a las embarazadas conocer la importancia de mejorar la ingesta calórica y de proteínas en la dieta para reducir el riesgo de dar a luz a niños con insuficiencia ponderal.

Cabe resaltar que la Guía de recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo, no recomienda el suministro de micronutrientes múltiples para mejorar los resultados maternos y perinatales, así como tampoco el uso de suplementos de vitamina B6, vitamina E, vitamina C, vitamina D. Algunas pocas vitaminas con o sin minerales podrían ser utilizadas en contextos específicos, para lo cual existen registros sanitarios independientes para estos productos (por ejemplo, ácido fólico y hierro).

La Sala reitera que, a la luz del estado del arte y en armonía con los documentos de la OMS (2016), la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio-2013 - GUÍAS NO. 11-15 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico; no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación.

3.4.1.5 XELJANZ® 5 mg

Expediente : 20059967
Radicado : 20211127859
Fecha : 30/06/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene citrato de Tofacitinib 8,078mg equivalente a Tofacitinib 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis reumatoide.

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

Artritis psoriásica.

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis ulcerativa.

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (aza), 6 mercaptopurina (6-mp)) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para xeljanz® 5 mg dos veces al día y para xeljanz® xr 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a xeljanz 5 mg dos veces al día.

Infecciones serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos dmards y xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con xeljanz®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus bk y listeriosis.

Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con xeljanz® / xeljanz® xr un inhibidor de la janus-kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la jak en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de xeljanz® / xeljanz® xr los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar xeljanz® / xeljanz® xr.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con dmards y en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis b, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con xeljanz®. Se desconoce el impacto de xeljanz® / xeljanz® xr en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis b o c fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con xeljanz®.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [cpnm]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (cpnm) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de xeljanz® / xeljanz® xr a

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que xeljanz® / xeljanz® xr afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

e desconoce el papel del tratamiento con xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido cpnm), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo xeljanz® / xeljanz® xr más dmards, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido cpnm) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más dmards y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas cpnm) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el cpnm) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían xeljanz® más dmardsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más dmardsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más dmardsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el cpnm) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el cpnm) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo nmcs) en ningún grupo de xeljanz. En toda la experiencia del tratamiento con xeljanz para la colitis ulcerativa, se notificaron



neoplasias malignas (excluyendo nmsc) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (cpnm) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Embolia pulmonar

Se ha observado embolia pulmonar (ep) en pacientes que toman xeljanz® /

Xeljanz xr® en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.

En un gran estudio aleatorio de vigilancia de seguridad posterior a la autorización

(pass) en pacientes con artritis psoriásica que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron eventos tromboembólicos venosos (tev) como eventos de ep con una mayor incidencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del tnf, particularmente en pacientes obesos (índice de masa corporal [imc] \geq 30).

Muchos de estos eventos de embolia pulmonar fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Estos eventos de ep se informaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban xeljanz® 10 mg dos veces al día en relación con otros estudios en todo el programa tofacitinib. Evaluar a los pacientes para los factores de riesgo de tev. Use xeljanz® 10 mg dos veces al día con precaución en pacientes para los que 10 mg dos veces al día es la dosis recomendada y en quienes se identifican los factores de riesgo.

Evalúe de manera urgente a los pacientes con signos y síntomas de ep e interrumpa tofacitinib en pacientes con sospecha de ep, sin importar la dosis o indicación.

Perforaciones gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la jak en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (fase 1, fase 2, fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (aine) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientesaño.

La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes año con la terapia con xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo.

En el estudio de mantenimiento de fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xeljanz® / xeljanz® xr debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron xeljanz® xeljanz®

Xr. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de laboratorio.

Linfocitos: los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver sección 4.2.

Neutrófilos: el tratamiento con xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con xeljanz® 5mg dos veces al día o xeljanz® xr 11mg una vez al día que desarrollan un recuento persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de xeljanz®/ xeljanz® xr hasta que el recuento sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con xeljanz®/ xeljanz® xr. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dl). El tratamiento con xeljanz® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dl o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dl durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos:

El tratamiento con xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (ldl) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del programa nacional de educación sobre el colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Los aumentos en el colesterol total y ldl asociados con xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con xeljanz® / xeljanz® xr. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo

(77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como mtx tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos igg anti-vzv del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de igg anti-vzv $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante elispot específico de células t de vzv fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células t antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con xeljanz® xr 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de xeljanz® / xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver sección 4.2.

En los ensayos clínicos, xeljanz® / xeljanz® xr no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 ml/min (estimados mediante la ecuación de cockroft-gault).

Pacientes con insuficiencia hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

La dosis de xeljanz®/xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2). En los ensayos clínicos, xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para vhb o vhc.

Combinación con otras terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado xeljanz® / xeljanz® xr y su administración debe evitarse en pacientes con ar en combinación con dmards biológicos tales como antagonistas del tnf, antagonistas de ril-1, antagonistas de ril-6, anticuerpos monoclonales anti-cd20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis psoriásica.

Xeljanz® / xeljanz® xr no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con dmard biológicos como antagonistas de tnf, antagonistas de il-17 y antagonistas de il-12/il-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de xeljanz® / xeljanz® xr en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de xeljanz® / xeljanz® xr.

Colitis ulcerativa.

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del tnf y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de xeljanz® xr.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar xeljanz® xr a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv26.0_20Abr2021_v2.0 allegada mediante radicado No. 20211127859
- Información para prescribir versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv26.0_20Abr2021_v2.0 allegada mediante radicado No. 20211127859

Nuevas indicaciones:

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a severa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6- MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Nueva dosificación / grupo etario

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología.

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti- CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos. Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletetas a XELJANZ® XR Tabletetas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5 mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ® 5 mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Dos tabletas de XELJANZ® son bioequivalentes a una tableta de XELJANZ® de 10 mg y pueden ser usadas como una alternativa a una tableta de 10 mg de XELJANZ®

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ 10 mg administrado dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Posología para la Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ se puede administrar como una monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

La dosis recomendada de tofacitinib tabletas recubiertas es de 5 mg dos veces al día para los pacientes con AIJcp de 2 años de edad y mayores. Esta dosis no debe ser superada.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500 .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interromper el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo.	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤2 g/dL y de ≥9,0 g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (incluyendo, pero no

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. En pacientes con deterioro renal severo (incluidos, entre otros, aquellos que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Colitis Ulcerativa.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve. XELJANZ no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo. En pacientes con deterioro hepático moderado, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19). En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP 2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®5mg/XELJANZ® XR 11 mg.

Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que tengan como resultado tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol),

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de XELJANZ 5 mg dos veces al día en pacientes con AIJpc de 2 años a <18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, shock séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en las infecciones graves dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® /los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ®.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). En un amplio estudio aleatorizado de seguridad post-autorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de postcomercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso.

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo. Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (incluido el infarto de miocardio)

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional que fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF, se reportaron Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se apreció un incremento de infartos de miocardio no mortales en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF. Los Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) incluidos episodios de infarto de miocardio, fueron más comunes en pacientes mayores y en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se ha observado cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ. También se observó cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento de los casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF. De los 30 cánceres de pulmón notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ en comparación con inhibidor de TNF. Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más comunes en pacientes mayores y en pacientes fumadores actuales o pasados.

Artritis Psoriásica.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en ningún grupo de XELJANZ®. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ® para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientesaños.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. También se notificaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM en general, incluidos los carcinomas cutáneos de células escamosas, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los ancianos y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda realizar exámenes de piel de manera rutinaria en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ®.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ® y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®. Z® XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina: No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un amplio estudio

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio < 40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XELJANZ® no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ®.

Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ no se ha estudiado y su uso se debe evitar en pacientes con AIJcp en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés), agentes biológicos (por ejemplo, antagonistas del receptor de interleucina 6 [IL-6R] y moduladores de coestimulación selectiva) e inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina, debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Nuevas reacciones adversas:

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad también se incluye para un estudio grande (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV definidos como: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus,

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar a tofacitinib de etiqueta abierta de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables de evaluación coprimarios son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio es un estudio basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica.

Se estudió XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Colitis Ulcerativa.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

Los siguientes datos de seguridad se basaron en el ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo de Fase 3 (Estudio AIJcp-I) en un total de 225 pacientes con AIJcp (56 de sexo masculino y 169 de sexo femenino) de 2 a <18 años de edad, tratados con XELJANZ en dosis de 5 mg dos veces al día con o sin MTX concomitante.

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

La categoría más común de reacciones adversas graves en artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular fueron las infecciones graves.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desórdenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de cabeza, nasofaringitis y faringitis. La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desórdenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En la Fase 3 fundamental (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 a <18 años de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con el tofacitinib en dosis de 5 mg dos veces al día fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, nasofaringitis, pirexia, náuseas y vómitos.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, PsA, UC y AIJcp combinados)		
Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones.	Nasofaringitis	8,8
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,3
	Herpes Zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,8
	Neumonía	1,0
	Infección viral	0,6
	Gastroenteritis viral	0,5
	Herpes simplex	0,6
	Celulitis	0,5
	Pielonefritis	0,1
	Diverticulitis	0,1
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Meningitis criptocócica ^a	0,03
	Infección micobacteriana atípica ^b	0,03
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	0,03
	Artritis bacteriana ^c	0,03
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	0,03
	Encefalitis ^b	0,03
	Fascitis necrosante ^b	0,03
	Bacteremia ^b	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^b	0,03
	Neumonía neumocócica ^b	0,03
	Urosepsis	0,01
	Tuberculosis diseminada	0,01
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0,01
	Neumonía bacteriana	0,01
Infección por citomegalovirus	0,01	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,2
	Anemia	1,8

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Leucopenia	0,5
	Neutropenia	0,4
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,2
	Dislipidemia	0,8
	Deshidratación	0,1
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	5,5
	Parestesia	0,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	3,5
	Tromboembolismo venoso ^f	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,4
	Disnea	0,5
	Congestión nasal	0,4
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,6
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,7
	Dolor abdominal	1,6
	Gastritis	1,2
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,0
	Dolor musculoesquelético	0,7
	Inflamación de articulaciones	0,4
	Tendinitis	0,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,6
	Fatiga	1,3
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,5
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	1,5
	Aumento del colesterol en sangre	1,1
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,7

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,5
	Aumento de transaminasas	0,3
	Prueba de función hepática anormal	0,1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,6
	Contractura muscular	0,5

Abreviaturas: ADR = reacción adversa al fármaco; CPNM = cánceres de piel no melanoma; PsA = artritis psoriásica; AIJpc= Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular PT = término preferido; RA = artritis reumatoide; CU = colitis ulcerosa.

^a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3.

^b Las reacciones adversas al fármaco solo se han informado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.

^c La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de PT de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un TP: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP del cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de piel.

^e Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en los ensayos clínicos.

^f La tromboembolia venosa incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

También se notificaron infecciones en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En la parte doble ciego del Estudio AIJcp-I de Fase 3 fundamental, la infección fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia con el 44,3% de los pacientes tratados con el tofacitinib, en comparación con el 30,6% de los pacientes tratados con el placebo. En general, las infecciones fueron de severidad leve a moderada.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En cuanto a la seguridad a largo plazo, toda la población de exposición compuesta por ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios la VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

También se notificaron infecciones graves en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En el Estudio AJJcp-I de Fase 3 fundamental, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con el tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos cada 100 años-paciente: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal y apendicitis.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se informaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide

Se informaron eventos de EP y TVP en un gran estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Estudios de artritis reumatoide completados.

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 0.57), 0.00 (0.00, 0.77) y 0.40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0.00, 0.57), 0,21 (0.01, 1.16) y 0,40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.02, 0.34) y 0.15 (0.03, 0.44) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.15 (0.04, 0.40) y 0,10 (0.01, 0.36) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente,

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.06, 0.22) y 0.13 (0.08, 0.21) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.17 (0.09, 0,7) y 0.15 (0.09, 0.22) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente,

Artritis psoriásica.

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorios completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0.00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0,00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En el período aleatorio completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.00 (0.00, 1.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.51 (0.01, 2.83) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.11 (0.00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.40) y 0.16 (0.00, 0.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

Colitis ulcerativa

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 2.22) y 1.98 (0.05, 11.04) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0.00 (0.00, 2.22) y 1.99 (0.05, 11.07) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.20 (0.05, 0.52) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.05 (0.00, 0.28) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Artritis reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0.9%, 1.24% y 1.14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Se notificaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfoglucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la Cmax de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, con psoriasis, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, psoriasis, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios de interacción únicamente con adultos

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra objeciones metodológicas en el estudio allegado A3921104 Fase 3 para la indicación “...tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) en pacientes de 2 años de edad y mayores...”, por cuanto compara el grupo placebo con un brazo de pacientes previamente seleccionado en el que se tenía conocimiento de la respuesta favorable al tratamiento, lo que introduce un sesgo a la hora de examinar los resultados sobrevalorando el efecto del producto de la referencia tofacitinib con respecto al grupo placebo. Adicionalmente la Sala encuentra inadecuada la presentación farmacéutica (tabletas de 5mg) para ser administrada a niños con peso menores a 40 kg.

Finalmente, la Sala solicita información clínica adicional del estudio de la referencia A3921145 Fase 2/3 dado que se encuentra en curso, tiene fecha de corte en julio de 2019 y está dirigida a una indicación de carácter crónico que, por consiguiente, requiere evaluación a mayor tiempo.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20191113662 / 20201057371 / 20211057046
Fecha : 25/03/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nueva contraindicación

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRS ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una irr en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante (>5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de IRRS antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de darzalex para las IRRS de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRS según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRS demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de IRRS que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021009159 del 18 de marzo de 2021, en el sentido de:

Modificar el artículo 1, y revocar el Artículo 2 de la Resolución 2021009159 de 18 de Marzo de 2021, en el sentido de aprobar puntuablemente dentro del Artículo 1 la Modificación del Registro Sanitario para el producto DARZALEX 20 mg/ml, incluyendo la indicación “En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos”, y Revocar el Artículo 2, en el sentido de aprobar el Inserto e información para prescribir versión del 14 de noviembre de 2019. De esta manera, las indicaciones aprobadas deberían ser las siguientes:

DARZALEX está indicado:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 14 de SEMNNIMB de 2021 Numeral 3.4.2.3.

3.4.2.2 CYRAMZA®

Expediente : 20111011
Radicado : 20191247886 / 20201132526 / 20201146371 / 20211067234
Fecha : 09/04/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:
Cada mL de solución contiene Ramucirumab 10 mg

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer gástrico

Cyramza, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Carcinoma hepatocelular

Cyramza como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) de ≥ 400 ng / ml, después de terapia previa con sorafenib.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Hemorragia

Cyramza aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del 3,4% para Cyramza y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINES); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza que reciben AINES.

En el estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINES u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del estudio 3; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Interrumpir en forma permanente Cyramza en pacientes que experimenten sangrado grave.
Eventos tromboembólicos arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAS) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia por cáncer gástrico en el estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza. En el estudio 1 la incidencia fue del 8% en pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia en comparación con el 3% para placebo ya para las poblaciones combinadas en REACH-2 y REACH (AFP ≥ 400 ng / ml), la incidencia fue del 13% para Cyramza como monoterapia en comparación con el 4% para placebo. La incidencia fue del 15% en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel en comparación con el 3% para placebo más paclitaxel; en los pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel la incidencia fue del 6% en comparación con el 2% de placebo más docetaxel; y en los pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI la incidencia fue del 11% en comparación con el 3% para placebo más FOLFIRI.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones relacionadas a la perfusión

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza, se observaron RRPS en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRPS en los estudios ocurrieron durante o después de la primera

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o segunda perfusión de Cyramza. Los síntomas de RRPS incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRPS en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza en el caso de RRPS de grado 3 o 4.

Perforaciones gastrointestinales

Cyramza es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el estudio 1, 2 de 236 pacientes (0,8%) quienes recibieron Cyramza como monoterapia tuvieron perforaciones gastrointestinales. En el estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza más FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la cicatrización de heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro hepático

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o c que recibían Cyramza como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según datos combinados de seguridad de REACH-2 y REACH, pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh a, la encefalopatía hepática fue mayor en los pacientes que recibieron Cyramza (4.7%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.9%)

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico

En el estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza.

Suspender Cyramza para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza. En el estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los estados unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y fetoplacentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Infertilidad

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 563 pacientes tratados con Cyramza en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel en el estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36)

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI en el estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes

De los 316 pacientes que recibieron Cyramza en REACH-2 y REACH (pacientes con AFP ≥ 400 ng / ml), el 46% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. De los 197 pacientes tratados con Cyramza en REACH-2, el 48% tenía 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total $>1,0$ - $1,5$ veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total $>1,5$ - $3,0$ veces lsn y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza como monoterapia.

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. 2021009934 del 24 de marzo de 2021, en el sentido de:

- Revocar el Artículo Segundo de la Resolución No. 2021009934 del 24 de marzo de 2021 que niega la modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, Inserto e IPP versión CDSO5JUN19 PTC v1.0 (04Dic19)

- Como consecuencia de lo anterior, aprobar la modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, Inserto e IPP versión CDSO5JUN19 PTC v1.0 (04Dic19).

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición allegado por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra argumentos que controviertan el concepto emitido. La Sala insiste en que no se ha despejado la incertidumbre sobre la falta de correlación entre los desenlaces de supervivencia libre de progresión y sobrevida global en la indicación solicitada, considerando además el perfil de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



toxicidad del producto de la referencia, por lo que considera necesario esperar a conocer resultados maduros del estudio en curso (RELAY). Por lo tanto, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.6 en el sentido de recomendar la negación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, Inserto e IPP solicitados.

3.4.2.3 PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 20201141351 / 20211077821
Fecha : 22/04/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada mL contiene 60 mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- Osteoporosis postmenopáusica:

Prolia® está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia® incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

- Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal:

Prolia® está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

- Osteoporosis en hombres:

Prolia® está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipocalcemia. Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia®. Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes bajo tratamiento con Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia, se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento (véase reacciones adversas).

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a hospitalización. Estos eventos fueron reportados más frecuentemente en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%) (véase reacciones adversas). La incidencia general de las

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONM fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses (véase reacciones adversas).

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p. Ej. Extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para onm en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia. Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual riesgo/beneficio debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen o ONM durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones).

Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingle. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Después de interrumpir el tratamiento con Prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (FVM), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con Prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con Prolia debe evaluarse el riesgo/beneficio para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

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. 2021011627 del 08 de abril de 2021, en el sentido de:

Revocar parcialmente el Artículo 1 de la Resolución No. 2021011627 del 8 de abril de 2021 mediante la cual se aprobó la modificación de indicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e Inserto/ Información para Prescribir-IPP versión 4, de julio de 2020 y en su lugar el interesado solicita que se emita un Auto de requerimiento por medio del cual se le informe al interesado la indicación que la Comisión Revisora considera que se debe aprobar, para que éste tenga la oportunidad procesal de defender la redacción de la indicación inicialmente propuesta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la Sala acepta la argumentación allegada por el interesado en relación con el ajuste de texto de la indicación de la siguiente manera “Prolia (Denosumab) está indicado como tratamiento alternativo de la osteoporosis asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides en pacientes adultos con mayor riesgo de fractura”

3.4.2.4. LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 20201037112 / 20201040058 / 20211118804
Fecha : 18/06/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 12mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Lemtrada® (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de letrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con letrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. Ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con letrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/paciente/año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a letrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre em han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea. Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con letrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti gbm) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre em a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de letrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti gbm. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento. Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti gbm. Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con lemturada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemturada en ensayos clínicos de em a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a lemturada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con lemturada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos. Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre em. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con lemturada durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con lemturada según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de lemturada. La mayoría de los pacientes tratados con lemturada en ensayos clínicos sobre em experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de lemturada. La incidencia de rai fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de lemtrada.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-LA]) en ensayos clínicos controlados sobre em, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre em, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional. La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados. Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de hpv en forma anual. Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales. Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB 1^a (3%) en ensayos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos controlados de EM. se ha informado de meningitis por listeria en los pacientes tratados con lemrada. la duración del riesgo incrementado para meningitis por listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. a menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*. Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de lemrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada. Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de lemrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de em de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de lemrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión. No hay datos disponibles acerca de la asociación de lemrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de vhb y/o vhc antes del inicio de lemrada, y se debe ejercer precaución al recetar lemrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con lemrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con lemrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con lemrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con lemrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular: en la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de lemrada.

Disección arterial cervicocefálica: en la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de lemrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con em tratados con lemrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con lemrada. El tiempo hasta el inicio

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con lemtrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre em y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con em que han recibido un ciclo de lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Ai igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

"CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"prueba de función de la tiroides, como el nivel de tsh (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados acerca del uso de lemtrada en mujeres embarazadas. Lemtrada se debe administrar durante el embarazo sólo si los beneficios

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; alemtuzumab también puede atravesar la barrera placentaria y, por lo tanto, puede representar un riesgo potencial para el feto. Se desconoce si alemtuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciben un ciclo de tratamiento con lemtrada y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento.

La enfermedad de tiroides conlleva riesgos especiales en mujeres embarazadas. Si no se recibe un tratamiento para el hipotiroidismo durante el embarazo, existe un mayor riesgo de sufrir un aborto espontáneo y efectos fetales, como retraso mental y enanismo. En las madres con enfermedad de graves, los anticuerpos receptores de las hormonas maternas estimulantes de la tiroides pueden transferirse al feto en desarrollo y pueden provocar la enfermedad de graves neonatal pasajera.

Trabajo de parto y parto
Sin especificaciones.

Lactancia

Lemtrada se detectó en la leche y las crías lactantes de ratones hembra a quienes se les administraron 10 mg/kg de lemtrada durante 5 días consecutivos después del parto. Se desconoce si lemtrada se excreta en la leche humana. Ya que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra lemtrada a una mujer que está amamantando. Se debe discontinuar el amamantamiento durante cada ciclo de tratamiento con lemtrada y durante 4 meses después de la última infusión de cada ciclo de tratamiento.

Grupos o situaciones especiales
Grupos especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de lemtrada en pacientes pediátricos con menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de lemtrada no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado lemtrada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021002617 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 numeral 3.4.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7 según CCDS V.14 LRC del 5 de noviembre de 2019. Revisión Local: Junio 2021 radicado No. 20211118804

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir versión 7 según CCDS V.14 LRC del 5 de noviembre de 2019. Revisión Local: Junio 2021 radicado No. 20211118804

Nuevas indicaciones:

LEMTRADA (alemtuzumab) está indicado como una terapia modificadora de enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con enfermedad altamente activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia de modificadora de la enfermedad (DMT) o
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas al gadolinio en la RM (resonancia magnética) cerebral o un aumento significativo en la carga de la lesión T2 en comparación con una resonancia magnética reciente

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con LEMTRADA sólo debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en un hospital o centro de infusión con fácil acceso a cuidados intensivos. Se debe disponer de los especialistas y los equipos necesarios para el diagnóstico y la gestión puntual de las reacciones adversas, especialmente isquemia, infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones.

Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos:

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

La dosis que no se administren no deben administrarse el mismo día que una dosis programada.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del *vial* de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada *vial* está previsto solo para un único uso.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administre LEMTRADA en un entorno en el que el equipo y el personal estén disponibles para manejar adecuadamente anafilaxia, reacciones graves a la infusión, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y reacciones adversas cerebrovasculares.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)
- en pacientes con infección activa grave
- en pacientes con hipertensión no controlada
- en pacientes con antecedentes de disección arterial de las arterias cervicocefálicas
- en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular
- en pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio
- en pacientes con coagulopatía conocida o en tratamiento anticoagulante concomitante

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, e/ paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar e/ seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

No se recomienda el uso de Lemtrada en pacientes con formas no activas de la enfermedad o en aquellos que estén estables con su tratamiento actual.

Malignidad

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Lemtrada en pacientes con enfermedad maligna preexistente y/o en desarrollo. Actualmente se desconoce si Lemtrada confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de tiroides, ya que la autoinmunidad del tiroides en sí misma puede ser un factor de riesgo para los tumores malignos de tiroides.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Autoinmunidad

El tratamiento con LEMTRADA puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, las cuales pueden ser graves y potencialmente mortales. Las condiciones autoinmunes reportadas incluyen trastornos de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o, rara vez, nefropatías (p. Ej., Enfermedad de la membrana basal anti-glomerular), hepatitis autoinmune (AIH) y hemofilia A adquirida. En el entorno posterior a la comercialización, se han observado pacientes que desarrollan múltiples trastornos autoinmunes después del tratamiento con LEMTRADA. Los pacientes que desarrollan autoinmunidad deben ser evaluados para otras condiciones mediadas por autoinmunidad. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posible aparición posterior de trastornos autoinmunes después del período de monitoreo de 48 meses.

Hemofilia A adquirida

Se han reportado casos de hemofilia A adquirida (anticuerpos anti-factor VIII) tanto en ensayos clínicos como en entornos posteriores a la comercialización. Los pacientes suelen presentar hematomas subcutáneos espontáneos y hematomas superficiales extensos, aunque pueden producirse hematuria, epistaxis, hemorragia gastrointestinal u otros tipos de sangrado. Se debe obtener un panel de coagulopatía que incluya aPTT en todos los pacientes que presenten tales síntomas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hemofilia A adquirida y se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata si se presenta alguno de estos síntomas.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (*complete blood counts*, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Advertir al paciente consultar en caso de presentar síntomas o signos de sangrado.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM. La enfermedad anti-GBM puede conducir a insuficiencia renal que requiere diálisis y / o trasplante si no se trata rápidamente y puede ser mortal si no se trata. Se debe recordar al paciente que debe estar atento a los síntomas que pueda experimentar y buscar ayuda médica inmediata si tiene alguna inquietud.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. Después de este período de tiempo, las pruebas deben realizarse en función de los hallazgos clínicos que sugieran disfunción tiroidea o en caso de embarazo.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

En los ensayos clínicos, el 74% de los pacientes con anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) positivos al inicio desarrollaron un acontecimiento relacionado con el

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tiroides comparado con el 38% de los pacientes con un estado inicial negativo. La amplia mayoría (aproximadamente el 80%) de los pacientes que presentaron un acontecimiento relacionado con el tiroides tras el tratamiento habían dado negativo en anticuerpos anti-TPO al inicio. Independientemente del estado de los anticuerpos anti-TPO en el tratamiento previo, los pacientes pueden desarrollar un acontecimiento adverso relacionado con el tiroides y se deben realizar todas las pruebas - analíticas de forma periódica.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado casos de hepatitis autoinmune (incluyendo casos fatales y casos que han requerido trasplante de hígado) con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento inicial y en intervalos mensuales hasta al menos 48 meses después de la última infusión.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatitis autoinmune y los síntomas relacionados.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de dolor de cabeza, pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente.

Durante el uso post-comercialización, se han informado eventos adversos graves, a veces fatales e impredecibles de varios sistemas de órganos. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular (incluido accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) y trombocitopenia. Las reacciones podrían ocurrir después de cualquiera de las dosis durante el curso del tratamiento. En la mayoría de los casos, el tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 1 a 3 días después de la infusión de LEMTRADA. Se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas, y

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se les deberá recomendar que busquen atención médica inmediata si ocurre alguno de estos síntomas.

Pueden aparecer manifestaciones clínicas de anafilaxis similares a las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la perfusión, pero tendrán tendencia a ser más graves o potencialmente una amenaza para la vida.

ACV hemorrágico

En pacientes con documentación disponible, se observó que hubo un aumento de la presión arterial desde el inicio antes de la hemorragia. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Isquemia miocárdica e infarto de miocardio

Se observó que en algunos de los pacientes, la presión arterial y / o la frecuencia cardíaca eran temporalmente anormales durante la infusión. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Disección de las arterias cervicocefálicas.

Se han notificado casos de disecciones arteriales cervicocefálicas, incluidas disecciones múltiples, tanto en los primeros días después de la infusión de LEMTRADA como en el primer mes después de la infusión.

Hemorragia alveolar pulmonar

Los casos informados de eventos asociados temporalmente no estaban relacionados con la enfermedad anti-GBM (síndrome de Goodpasteurs).

Trombocitopenia

La trombocitopenia ocurrió dentro de los primeros días después de la infusión (a diferencia de la PTI). A menudo era autolimitado y relativamente leve, aunque la gravedad y el resultado eran desconocidos en muchos casos.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante y por al menos 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Se debe considerar un tiempo de observación extendido, según corresponda. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Instrucciones de infusión para reducir las reacciones graves asociadas temporalmente con la infusión de LEMTRADA

- Evaluaciones previas a la infusión:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o Obtenga un ECG basal y signos vitales, incluida la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Practique pruebas de laboratorio (hemograma completo con diferencial, transaminasas séricas, creatinina sérica, prueba de la función tiroidea y análisis de orina con microscopía).

• Durante la infusión:

o Realizar un monitoreo continuo / frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el estado clínico general del paciente.

• En caso de un evento adverso severo

• Interrumpa la infusión.

• Evalúe médicamente al paciente guiado por el perfil de eventos adversos de LEMTRADA antes de considerar reiniciar la terapia.

• Proporcione el tratamiento apropiado según sea necesario.

• Considere suspender permanentemente la infusión de LEMTRADA si el paciente muestra síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar).

• Post-infusión:

Se recomienda la observación de las reacciones a la infusión durante un mínimo de 2 horas después de la infusión de LEMTRADA. Los pacientes con síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado temporalmente con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar) deben controlarse estrechamente hasta la resolución completa de los síntomas. El tiempo de observación debe extenderse según corresponda. Se debe educar a los pacientes sobre el potencial de inicio tardío de las reacciones asociadas a la infusión y se les debe indicar que informen los síntomas y busquen la atención médica adecuada.

Se deben realizar recuentos plaquetarios inmediatamente después de la perfusión en los días 3 y 5 del primer ciclo de perfusión, así como inmediatamente después de la perfusión en el día 3 de cualquier ciclo posterior. La trombocitopenia clínicamente significativa se debe seguir hasta la resolución. Se debe considerar la derivación a un hematólogo para su control.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Durante el uso post-comercialización, se ha reportado LHH (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con LEMTRADA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmuno-patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. LHH se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y citopenias. Se relaciona con tasas altas de mortalidad si no se detecta ni se trata en etapa temprana. Se ha informado que los síntomas ocurren de entre pocos meses a cuatro años después de iniciar el tratamiento. Los pacientes deben ser informados de los síntomas de LHH y del tiempo de inicio. Se deberá evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmuno-patológica, y se deberá considerar un diagnóstico de LHH

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif[®] (interferón beta-1^a [IFNB-

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la)] en ensayos clínicos controlados sobre EM, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM)

La leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM) es una infección vírica oportunista del cerebro ocasionada por el virus JC (VJC) que, por lo general, solo ocurre en pacientes inmunocomprometidos y que normalmente provoca la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LPM son distintos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración de la visión y cambios en la forma de pensar, la memoria y la orientación que ocasionan confusión y cambios en la personalidad.

No se ha reportado ningún caso de LPM en los estudios clínicos de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple. Se ha reportado LPM en el entorno post-comercialización en pacientes con otros factores de riesgo, específicamente antes del tratamiento con productos para la EM asociada a la LPM.

Los resultados de las IRM (imágenes de resonancia magnética) pueden ser aparentes antes de los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociada con la LPM se han informado casos de LPM, que se diagnosticó con base en los resultados de las IRM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos para la LPM. Posteriormente, muchos de estos pacientes presentaron síntomas con la LPM. Por lo tanto, el monitoreo mediante IRM, incluido el momento previo a iniciar el tratamiento con LEMTRADA, de los signos que pueden ser consistentes con la LPM puede ser útil; cualquier resultado sospechoso debe conducir a una investigación adicional para realizar un diagnóstico temprano de la LPM, de estar presente. Después de la interrupción de la administración de otra medicación para la EM asociada a la LPM, se informó la disminución de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con la LPM en pacientes que inicialmente fueron asintomáticos al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o a las diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por *Listeria* en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por *Listeria* no es clara, aunque los casos de meningitis por *Listeria* general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por *Listeria* puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial y transaminasas séricas (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

La influencia de Lemtrada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La mayoría de pacientes experimentan RAP que se producen durante o en las 24 horas siguientes al tratamiento con Lemtrada. Algunas RAP (por ejemplo, mareo) podrían afectar de forma temporal a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas y se debe tener precaución hasta que se resuelvan.

Nuevas reacciones adversas:

Un total de 1.486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis de estudios clínicos con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años) que dio como resultado 8635 años-paciente de seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-la 44 mcg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana. El estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. El Estudio 4 (CAMMS03409) fue un estudio de extensión no controlado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (4 años adicionales) de Lemtrada en pacientes de los Estudios 1, 2 o 3.

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados en todos los pacientes tratados con 12 mg de LEMTRADA durante todo el seguimiento disponible en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se clasifican por grupo sistémico y según el término preferido del diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1, 2, 3 y 4 observadas en los pacientes tratados con Lemtrada 12 mg y en la vigilancia poscomercialización



Sistema de Clasificación de Organos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección por virus herpes ¹	Infecciones por herpes zoster ² , infecciones del tracto respiratorio inferior, gastroenteritis, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído, neumonía, infección vaginal, infección dental	Onicomycosis, gingivitis, infección cutánea fungica, amigdalitis, sinusitis aguda, celulitis, neumonitis, tuberculosis, infección por citomegalovirus		Infección por Listeriosis/Listeria meningitis, por el virus de Epstein-Barr (VEB) (incluida la reactivación)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Papiloma de piel			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia, incluyendo neutropenia	Linfadenopatía, púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia, anemia, hematocrito disminuido, leucocitosis	Pancitopenia, anemia hemolítica, hemofilia A adquirida	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas*, hipersensibilidad incluyendo anafilaxis*			
Trastornos endocrinos	Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroiditis autoinmune incluyendo tiroiditis subaguda, bocio			

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		anticuerpos antitiroideos positivos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad, depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Brote de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*, migraña*	Alteración sensitiva, hiperestesia, cefalea tensional		Ictus hemorrágico e isquémico**, disecación arterial cervicocefálica**
Trastornos oculares		Conjuntivitis, oftalmopatía endocrina, visión borrosa	Diplopia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oído		
Trastornos cardíacos	Taquicardia*	Bradicardia*, palpitaciones*	Fibrilación auricular*		Isquemia**, infarto de miocardio**
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, hipo, dolor orofaríngeo, asma	Opresión en la garganta*, irritación de garganta		Hemorragia alveolar pulmonar**
Trastornos gastrointesti- nales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, sequedad de boca, disfagia, trastornos gastrointestinales, hematoquecia		
Trastornos hepatobiliare- s		Aspartato aminotransfere- sa aumentada, aumento de alanina aminotransfere- sa	Colecistitis incluyendo colecistitis acalculosa y colecistitis acalculosa aguda		Hepatitis autoinmune, hepatitis (asociada con infección por VEB)
Trastornos de la piel y	Urticaria*, erupción*.	Eritema*, equimosis,	Ampollas, sudores		

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tejido subcutáneo	prurito*, erupción generalizada*	alopecia, hiperhidrosis, acné, lesiones en la piel, dermatitis	nocturnos, hinchazón de la cara, eczema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia, dolor musculoesquelético	Rigidez musculoesquelética, malestar en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	Nefrolitiasis, cetonuria, nefropatías incluyendo enfermedad anti-MBG		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia, menstruación irregular	Displasia cervical, amenorrea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*, escalofríos*	Malestar torácico*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias		Creatinina en sangre aumentada	Disminución de peso, aumento de peso, recuento de glóbulos rojos disminuido, test positivo a bacterias, aumento de la glucosa en sangre, aumento del volumen medio celular		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión, reacción relacionada con la perfusión			

1 Las infecciones por Herpes virus incluye: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infección por virus herpes, herpes simplex genital, dermatitis herpética, herpes simplex oftálmico, serología de herpes simplex positiva.

2 Las infecciones por Herpes zoster incluye: herpes zoster, herpes zoster cutáneo disseminado, herpes zoster oftálmico, herpes oftálmico, infección neurológica por herpes zoster, meningitis por herpes zoster.

El tipo de eventos adversos incluyendo seriedad y severidad observados en los grupos de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con Lemtrada a través de todos los pacientes disponibles que recibieron tratamiento adicional fueron similares a los de los estudios controlados activos.

En los pacientes que continuaron de los estudios clínicos controlados y que no recibieron Lemtrada adicional después de los dos primeros ciclos de tratamiento, la tasa (eventos por persona-año) de la mayoría de las reacciones adversas fue comparable o reducida en los años 3-6 en comparación con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas tiroideas fue mayor en el tercer año y disminuyó después.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el >90% de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de (2020), numeral 3.4.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

“Alemtuzumab está indicado como una terapia modificadora de enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad altamente activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (DMT)”.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con LEMTRADA sólo debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en un hospital o centro de infusión con fácil acceso a cuidados intensivos. Se debe disponer de los especialistas y los equipos necesarios para el diagnóstico y la gestión puntual de las reacciones adversas, especialmente isquemia, infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones.

Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos:

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

La dosis que no se administren no deben administrarse el mismo día que una dosis programada.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del *vial* de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada *vial* está previsto solo para un único uso.

Administre LEMTRADA en un entorno en el que el equipo y el personal estén disponibles para manejar adecuadamente anafilaxia, reacciones graves a la infusión, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y reacciones adversas cerebrovasculares.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)
- en pacientes con infección activa grave
- en pacientes con hipertensión no controlada
- en pacientes con antecedentes de disección arterial de las arterias cervicocefálicas
- en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular
- en pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio
- en pacientes con coagulopatía conocida o en tratamiento anticoagulante concomitante
- **Pacientes con enfermedad autoinmune concomitantes (además de esclerosis múltiple).**

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, e/ paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar e/ seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

No se recomienda el uso de Lemtrada en pacientes con formas no activas de la enfermedad o en aquellos que estén estables con su tratamiento actual.

Malignidad

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Lemtrada en pacientes con enfermedad maligna preexistente y/o en desarrollo. Actualmente se desconoce si Lemtrada confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de tiroides, ya que la autoinmunidad del tiroides en sí misma puede ser un factor de riesgo para los tumores malignos de tiroides.

Autoinmunidad

El tratamiento con LEMTRADA puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, las cuales pueden ser graves y potencialmente mortales. Las condiciones autoinmunes reportadas incluyen trastornos de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o, rara vez, nefropatías (p. Ej., Enfermedad de la membrana basal anti-glomerular), hepatitis autoinmune (AIH) y hemofilia A adquirida. En el entorno posterior a la comercialización, se han observado pacientes que desarrollan múltiples trastornos autoinmunes después del tratamiento con LEMTRADA. Los pacientes que

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollan autoinmunidad deben ser evaluados para otras condiciones mediadas por autoinmunidad. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posible aparición posterior de trastornos autoinmunes después del período de monitoreo de 48 meses.

Hemofilia A adquirida

Se han reportado casos de hemofilia A adquirida (anticuerpos anti-factor VIII) tanto en ensayos clínicos como en entornos posteriores a la comercialización. Los pacientes suelen presentar hematomas subcutáneos espontáneos y hematomas superficiales extensos, aunque pueden producirse hematuria, epistaxis, hemorragia gastrointestinal u otros tipos de sangrado. Se debe obtener un panel de coagulopatía que incluya aPTT en todos los pacientes que presenten tales síntomas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hemofilia A adquirida y se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata si se presenta alguno de estos síntomas.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/ año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (*complete blood counts, CBC*) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Advertir al paciente consultar en caso de presentar síntomas o signos de sangrado.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM. La enfermedad anti-GBM puede conducir a insuficiencia renal que requiere diálisis y / o trasplante si no se trata rápidamente y puede ser mortal si no se trata. Se debe recordar al paciente que debe estar atento a los síntomas que pueda experimentar y buscar ayuda médica inmediata si tiene alguna inquietud.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. Después de este período de tiempo, las pruebas deben realizarse en función de los hallazgos clínicos que sugieran disfunción tiroidea o en caso de embarazo.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

En los ensayos clínicos, el 74% de los pacientes con anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) positivos al inicio desarrollaron un acontecimiento relacionado con el tiroides comparado con el 38% de los pacientes con un estado inicial negativo. La amplia mayoría (aproximadamente el 80%) de los pacientes que presentaron un acontecimiento relacionado con el tiroides tras el tratamiento habían dado negativo en anticuerpos anti-TPO al inicio. Independientemente del estado de los anticuerpos anti-TPO en el tratamiento previo, los pacientes pueden desarrollar un

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acontecimiento adverso relacionado con el tiroides y se deben realizar todas las pruebas - analíticas de forma periódica.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias.

Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado casos de hepatitis autoinmune (incluyendo casos fatales y casos que han requerido trasplante de hígado) con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento inicial y en intervalos mensuales hasta al menos 48 meses después de la última infusión.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatitis autoinmune y los síntomas relacionados.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de dolor de cabeza, pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente.

Durante el uso post-comercialización, se han informado eventos adversos graves, a veces fatales e impredecibles de varios sistemas de órganos. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular (incluido accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) y trombocitopenia. Las reacciones podrían ocurrir después de cualquiera de las dosis durante el curso del tratamiento. En la mayoría de los casos, el tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 1 a 3 días después de la infusión de LEMTRADA. Se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas, y se les deberá recomendar que busquen atención médica inmediata si ocurre alguno de estos síntomas.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden aparecer manifestaciones clínicas de anafilaxis similares a las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la perfusión, pero tendrán tendencia a ser más graves o potencialmente una amenaza para la vida.

ACV hemorrágico

En pacientes con documentación disponible, se observó que hubo un aumento de la presión arterial desde el inicio antes de la hemorragia. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Isquemia miocárdica e infarto de miocardio

Se observó que en algunos de los pacientes, la presión arterial y / o la frecuencia cardíaca eran temporalmente anormales durante la infusión. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Diseción de las arterias cervicocefálicas.

Se han notificado casos de disecciones arteriales cervicocefálicas, incluidas disecciones múltiples, tanto en los primeros días después de la infusión de LEMTRADA como en el primer mes después de la infusión.

Hemorragia alveolar pulmonar

Los casos informados de eventos asociados temporalmente no estaban relacionados con la enfermedad anti-GBM (síndrome de Goodpasture).

Trombocitopenia

La trombocitopenia ocurrió dentro de los primeros días después de la infusión (a diferencia de la PTI). A menudo era autolimitado y relativamente leve, aunque la gravedad y el resultado eran desconocidos en muchos casos.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante y por al menos 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Se debe considerar un tiempo de observación extendido, según corresponda. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Instrucciones de infusión para reducir las reacciones graves asociadas temporalmente con la infusión de LEMTRADA

- **Evaluaciones previas a la infusión:**

- o **Obtenga un ECG basal y signos vitales, incluida la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Practique pruebas de laboratorio (hemograma**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completo con diferencial, transaminasas séricas, creatinina sérica, prueba de la función tiroidea y análisis de orina con microscopía).

• Durante la infusión:

o Realizar un monitoreo continuo / frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el estado clínico general del paciente.

• En caso de un evento adverso severo

• Interrumpa la infusión.

• Evalúe médicamente al paciente guiado por el perfil de eventos adversos de LEMTRADA antes de considerar reiniciar la terapia.

• Proporcione el tratamiento apropiado según sea necesario.

• Considere suspender permanentemente la infusión de LEMTRADA si el paciente muestra síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar).

• Post-infusión:

Se recomienda la observación de las reacciones a la infusión durante un mínimo de 2 horas después de la infusión de LEMTRADA. Los pacientes con síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado temporalmente con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar) deben controlarse estrechamente hasta la resolución completa de los síntomas. El tiempo de observación debe extenderse según corresponda. Se debe educar a los pacientes sobre el potencial de inicio tardío de las reacciones asociadas a la infusión y se les debe indicar que informen los síntomas y busquen la atención médica adecuada.

Se deben realizar recuentos plaquetarios inmediatamente después de la perfusión en los días 3 y 5 del primer ciclo de perfusión, así como inmediatamente después de la perfusión en el día 3 de cualquier ciclo posterior. La trombocitopenia clínicamente significativa se debe seguir hasta la resolución. Se debe considerar la derivación a un hematólogo para su control.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Durante el uso post-comercialización, se ha reportado LHH (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con LEMTRADA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmuno-patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. LHH se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y citopenias. Se relaciona con tasas altas de mortalidad si no se detecta ni se trata en etapa temprana. Se ha informado que los síntomas ocurren de entre pocos meses a cuatro años después de iniciar el tratamiento. Los pacientes deben ser informados de los síntomas de LHH y del tiempo de inicio. Se deberá evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmuno-patológica, y se deberá considerar un diagnóstico de LHH

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif[®] (interferón beta-1^a [IFNB-la]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM)

La leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM) es una infección vírica oportunista del cerebro ocasionada por el virus JC (VJC) que, por lo general, solo ocurre en pacientes inmunocomprometidos y que normalmente provoca la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LPM son distintos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración de la visión y cambios en la forma de pensar, la memoria y la orientación que ocasionan confusión y cambios en la personalidad.

No se ha reportado ningún caso de LPM en los estudios clínicos de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple. Se ha reportado LPM en el entorno post-comercialización en pacientes con otros factores de riesgo, específicamente antes del tratamiento con productos para la EM asociada a la LPM.

Los resultados de las IRM (imágenes de resonancia magnética) pueden ser aparentes antes de los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociada con la LPM se han informado casos de LPM, que se diagnosticó con base en los resultados de las IRM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos para la LPM. Posteriormente, muchos de estos pacientes presentaron síntomas con la LPM. Por lo tanto, el monitoreo mediante IRM, incluido el momento previo a iniciar el tratamiento con LEMTRADA, de los signos que pueden ser consistentes con la LPM puede ser útil; cualquier resultado sospechoso debe conducir a una investigación adicional para realizar un diagnóstico temprano de la LPM, de estar presente. Después de la interrupción de la administración de otra medicación para la EM asociada a la LPM, se informó la disminución de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con la LPM en pacientes que inicialmente fueron asintomáticos al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o a las diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).



También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por *Listeria* en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por *Listeria* no es clara, aunque los casos de meningitis por *Listeria* general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por *Listeria* puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial y transaminasas séricas (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

La influencia de Lemtrada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

La mayoría de pacientes experimentan RAP que se producen durante o en las 24 horas siguientes al tratamiento con Lemtrada. Algunas RAP (por ejemplo, mareo) podrían afectar de forma temporal a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas y se debe tener precaución hasta que se resuelvan.

Nuevas reacciones adversas:

Un total de 1.486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis de estudios clínicos con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años) que dio como resultado 8635 años-paciente de seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-la 44 mcg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana. El estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. El Estudio 4 (CAMMS03409) fue un estudio de extensión no controlado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (4 años adicionales) de Lemtrada en pacientes de los Estudios 1, 2 o 3.

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados en todos los pacientes tratados con 12 mg de LEMTRADA durante todo el seguimiento disponible en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se clasifican por grupo sistémico y según el término preferido del diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1, 2, 3 y 4 observadas en los pacientes tratados con Lemtrada 12 mg y en la vigilancia poscomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección por virus herpes ¹	Infecciones por herpes zoster ² , infecciones del tracto respiratorio inferior, gastroenteritis, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído, neumonía, infección vaginal, infección dental	Onicomicosis, gingivitis, infección cutánea fúngica, amigdalitis, sinusitis aguda, celulitis, neumonitis, tuberculosis, infección por citomegalovirus		Infección por Listeriosis/Listeria meningitis, por el virus de Epstein-Barr (VEB) (incluida la reactivación)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y polipos)		Papiloma de piel			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia, incluyendo neutropenia	Linfadenopatía, púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia, anemia, hematocrito disminuido, leucocitosis	Pancitopenia, anemia hemolítica, hemofilia A adquirida	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas*, hipersensibilidad incluyendo anafilaxis*			
Trastornos endocrinos	Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroiditis autoinmune incluyendo tiroiditis subaguda, bocio			

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		anticuerpos antitiroideos positivos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad, depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Brote de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*, migraña*	Alteración sensitiva, hiperestesia, cefalea tensional		Ictus hemorrágico e isquémico**, disecación arterial cervicocefálica**
Trastornos oculares		Conjuntivitis, oftalmopatía endocrina, visión borrosa	Diplopia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oído		
Trastornos cardíacos	Taquicardia*	Bradicardia*, palpitaciones*	Fibrilación auricular*		Isquemia**, infarto de miocardio**
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, hipo, dolor orofaríngeo, asma	Opresión en la garganta*, irritación de garganta		Hemorragia alveolar pulmonar**
Trastornos gastrointesti- nales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, sequedad de boca, disfagia, trastornos gastrointestinales, hematoquecia		
Trastornos hepatobiliare- s		Aspartato aminotransfere- sa aumentada, aumento de alanina aminotransfere- sa	Colecistitis incluyendo colecistitis acalculosa y colecistitis acalculosa aguda		Hepatitis autoinmune, hepatitis (asociada con infección por VEB)
Trastornos de la piel y	Urticaria*, erupción*.	Eritema*, equimosis,	Ampollas, sudores		

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tejido subcutáneo	prurito*, erupción generalizada*	alopecia, hiperhidrosis, acné, lesiones en la piel, dermatitis	nocturnos, hinchazón de la cara, eczema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia, dolor musculoesquelético	Rigidez musculoesquelética, malestar en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	Nefrolitiasis, cetonuria, nefropatías incluyendo enfermedad anti-MBG		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia, menstruación irregular	Displasia cervical, amenorrea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*, escalofríos*	Malestar torácico*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias		Creatinina en sangre aumentada	Disminución de peso, aumento de peso, recuento de glóbulos rojos disminuido, test positivo a bacterias, aumento de la glucosa en sangre, aumento del volumen medio celular		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión, reacción relacionada con la perfusión			

1 Las infecciones por Herpes virus incluye: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infección por virus herpes, herpes simplex genital, dermatitis herpética, herpes simplex oftálmico, serología de herpes simplex positiva.

2 Las infecciones por Herpes zoster incluye: herpes zoster, herpes zoster cutáneo diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes oftálmico, infección neurológica por herpes zoster, meningitis por herpes zoster.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tipo de eventos adversos incluyendo seriedad y severidad observados en los grupos de tratamiento con Lemtrada a través de todos los pacientes disponibles que recibieron tratamiento adicional fueron similares a los de los estudios controlados activos.

En los pacientes que continuaron de los estudios clínicos controlados y que no recibieron Lemtrada adicional después de los dos primeros ciclos de tratamiento, la tasa (eventos por

persona-año) de la mayoría de las reacciones adversas fue comparable o reducida en los años 3-6 en comparación con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas tiroideas fue mayor en el tercer año y disminuyó después.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el >90% de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.5. ADACEL®

Expediente : 19986384
Radicado : 20201165644 / 20211118635
Fecha : 18/06/2021
Interesado : Sanofi Pasteur Limited

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada 0,5mL contienen:

Toxoide tetánico 5 Lf

Toxoide diftérico 2 Lf

Elemento de pertussis acelular:

Toxoide de pertussis (TP) 2,5 µg

Hemaglutinina filamentosa (HAF) 5 µg

Pertactina (PRN) 3 µg

Fimbrias de tipo 2 y 3 (FIM) 5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas de 4 a 64 años de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad:

La vacunación está contraindicada en personas con antecedentes de reacción sistémica de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Adacel® o de reacción potencialmente mortal tras una administración previa de la vacuna o de una vacuna que contenga uno o varios de los componentes de Adacel®. Dada la incertidumbre sobre qué componente de la vacuna puede ser el causante, no debe administrarse ninguno de los componentes. Si se está considerando la posibilidad de administrar más vacunas, se puede remitir a dichas personas a un alergólogo para que realice una evaluación.

Trastornos neurológicos agudos:

La administración de cualquier vacuna antipertussis, incluida Adacel®, está contraindicada en casos de encefalopatía (p.ej., coma, disminución del grado de consciencia, convulsiones prolongadas) de etiología desconocida que haya aparecido en los 7 días posteriores a la administración de una vacuna antipertussis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003289 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.20, 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
- Inserto versión Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201165644
- Información para Prescribir versión Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201165644

Nuevas indicaciones:

Inserto

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INDICACIONES Y USO CLÍNICO: ADACEL® está indicada en la inmunización activa de refuerzo para prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas de 4 años o más de edad.

Para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo.

Conforme a las recomendaciones locales, ADACEL® puede considerarse una alternativa de la quinta dosis de la vacuna antitetánica, antidiftérica y antipertussis acelular (DTaP) en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años, administrada simultáneamente con la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) en lugares distintos para completar la serie de vacunación para esta edad, cuando se indique.

Las personas que hayan padecido tétanos, difteria o pertussis deben ser vacunadas también, ya que estas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad. Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser vacunadas contra el tétanos, la difteria y la pertussis conforme a los calendarios de vacunación estándar.

ADACEL® no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* o *Clostridium tetani*.

Uso en pediatría: ADACEL® no está indicado para la vacunación de niños menores de 4 años.

Profilaxis del tétanos en el tratamiento de heridas: La necesidad de inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico, como la vacuna adsorbida Td o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulinas antitetánicas, depende del estado de la herida y de los antecedentes de vacunación del paciente.

ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

RCP/IPP

INDICACIONES Y USO CLÍNICO

ADACEL® está indicada para la inmunización activa del refuerzo, con la finalidad de prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas desde los 4 años de edad en adelante. Para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo.

En los niños desde los 4 hasta los 6 años de edad, ADACEL® puede ser considerada una alternativa para la quinta dosis de la vacuna contra el tétanos, difteria y pertussis acelular (DTaP). Esos niños también deberían recibir por separado un refuerzo con la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV) con la finalidad de completar la serie de vacunación para esta edad, cuando esté indicado.

El CCNI (Comité consultivo nacional sobre inmunización) ha publicado las recomendaciones sobre los beneficios de la vacunación contra la pertussis en adolescentes y adultos.

Aún las personas que han sufrido de tétanos, difteria o pertussis deben ser inmunizadas puesto que esas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser inmunizadas contra tétanos, difteria y pertussis de acuerdo con los calendarios de inmunización.

ADACEL® no debe usarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae o Clostridium tetani.

Pediatría

ADACEL® no está indicado para la inmunización de niños en edades inferiores a los 4 años.

Profilaxis tetánica en el control de la herida

La necesidad de una inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico, tal como la vacuna Td adsorbida o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulina tetánica, depende tanto de la condición de la herida como de los antecedentes de vacunación del paciente.

ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

Nueva dosificación / grupo etario:

Inserto

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada: El calendario de vacunación con ADACEL® deberá seguir las recomendaciones locales.

ADACEL® (0,5 mL) deberá administrarse como una dosis de refuerzo por vía intramuscular.

Puede administrarse otra dosis de ADACEL® para reforzar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la pertussis en intervalos de 5 a 10 años.

ADACEL® se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proteger pasivamente a los bebés de la tos ferina

El lugar preferible es el músculo deltoides.

No deben administrarse dosis fraccionarias (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionarias en cuanto a la seguridad y la eficacia.

El uso de ADACEL® en el tratamiento de heridas propensas al tétanos debe seguir las recomendaciones locales. Como se muestra en la Tabla 3, el Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá y el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos han emitido directrices para la profilaxis del tétanos en el tratamiento rutinario de heridas.

Tabla 4 Uso recomendado por el NACI de agentes inmunizantes en el tratamiento de heridas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antecedentes de vacunación contra el tétanos	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	IGT† (Humana)	Td*	IGT† (Humana)
Indeterminado o <3 dosis de una serie de vacunación‡	Sí	No	Sí	Sí
≥3 dosis recibidas en una serie de vacunación‡	No§	No	No**	No††

* Toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar distinto del Td.

‡ La vacunación primaria es como mínimo 3 dosis a intervalos de edad apropiados.

§ Sí, si han pasado >10 años desde la última dosis de refuerzo.

** Sí, si han pasado >5 años desde la última dosis de refuerzo.

†† Sí, si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral considerable (p.ej., VIH, agammaglobulinemia) ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Debe realizarse un intento riguroso para determinar si un paciente ha concluido la vacunación primaria. Las personas que han concluido la vacunación primaria contra el tétanos y que tienen heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación con toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. En el caso de heridas propensas al tétanos (p.ej., heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas ocasionadas por misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), es apropiada una dosis de refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación con toxoide tetánico en los 5 años anteriores.

Administración: Inspeccione el producto antes de su utilización para descartar la presencia de partículas extrañas y/o decoloraciones. (Véase DESCRIPCIÓN.) El producto no debe administrarse si presenta tales condiciones.

Agite bien el vial hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Antes de extraer la dosis, limpie el tapón del vial con un germicida adecuado. No retire el tapón ni quite el sello metálico que lo fija. Es indispensable utilizar una técnica aséptica. Con el fin de evitar la transmisión de enfermedades, use para cada paciente jeringas y agujas estériles distintas o una unidad desechable estéril. No se debe colocar de nuevo el capuchón a las agujas, que deberán desecharse según las directrices sobre residuos biopeligrosos.

Antes de la inyección, la piel donde vaya a aplicarse deberá limpiarse con un germicida adecuado. Administre el volumen total de 0,5 mL por vía intramuscular (IM). El lugar de inyección preferible es el músculo deltoides.

RCP/IPP:

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Dosis recomendada

ADACEL® (0.5 ml) debe ser administrada como una inyección de refuerzo por vía intramuscular.

La re-dosificación con ADACEL® puede ser usada para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis, a intervalos de 5 a 10 años. Para los detalles de la re-dosificación, ver Eventos adversos parte II para la seguridad a los 5 y 10 años, y Estudios clínico parte II – estudio Td526 – para la inmunogenicidad a los 10 años.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ADACEL® se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proteger pasivamente a los bebés de la tos ferina.

El lugar preferido es en el músculo deltoides.

No se deben administrar dosis fraccionadas (dosis <0,5 ml). El efecto de las dosis fraccionadas sobre la seguridad y la eficacia no ha sido determinado.

Los profesionales del cuidado de la salud deben referirse a las normas del CCNI para la profilaxis tetánica en el control de rutina de heridas que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Uso recomendado por CCNI de los agentes inmunizadores en el control de heridas (3)

Antecedentes de inmunizaciones contra el tétanos	Limpio, heridas menores		Otras heridas	
	Id* <small>www</small>	TIG† (Human)	Id* <small>www</small>	TIG† (humano)
Incierto o <3 dosis de una serie de inmunización‡	Si	No	Si	Si
≥3 dosis recibidas en una serie de inmunización‡	No§	No	No**	No††

* Toxoide tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar separado del Td.

‡ La inmunización primaria es de al menos 3 dosis en los intervalos de edad apropiados.

§ Sí, si >10 años desde el último refuerzo.

** Sí, si >5 años desde el último refuerzo.

† † Sí, si hay conocimiento de que las personas tienen un estado de deficiencia inmune humoral significativa (es decir, VIH, gammaglobulinemia, puesto que la respuesta inmune al toxoide tetánico puede ser subóptima).

Se debe hacer un real intento por determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Las personas que han completado la inmunización primaria frente al tétanos, y que mantienen heridas menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide tetánico, en el caso de que no hayan recibido toxoide tetánico dentro de los últimos 10 años. Para las heridas propensas al tétanos, (es decir, heridas contaminadas con sucio, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsión y heridas resultantes de misiles, trituraciones, quemaduras o congelación), es apropiado el refuerzo sí el paciente no ha recibido una preparación contentiva de toxoide tetánico dentro de los últimos 5 años anteriores.

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Generalidades:

Antes de administrar ADACEL®, los profesionales de la salud deberán informar al receptor o al padre, madre o tutor de éste sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, repasar sus antecedentes en busca de posibles casos de hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, revisar los antecedentes de vacunaciones, descartar la presencia de cualquier contraindicación a la



vacunación y cumplir con todos los requisitos locales relativos a la información que se haya de dar al receptor o al tutor antes de la vacunación.

Es sumamente importante preguntar al receptor, al padre, la madre o el tutor por cualquier síntoma o signo de reacción adversa que pueda haberse presentado después de una dosis previa de la vacuna.

En las tasas y la intensidad de los episodios adversos que aparecen en los receptores del toxoide tetánico influyen la cantidad de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes.

Como ocurre con cualquier vacuna, ADACEL® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

Datos limitados indican que los anticuerpos maternos pueden reducir la fuerza de la respuesta inmune a algunas vacunas en bebés cuyas madres han sido vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Precauciones relacionadas con la vía de administración: No administre ADACEL® por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica ni subcutánea.

ADACEL® no debe administrarse en las nalgas.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o antes de las vacunas inyectables, incluido el ADACEL®. Se deben tomar medidas de antemano para evitar desmayos.

Enfermedades febriles o agudas: En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación, pero, en general, la presencia de enfermedades con febrícula no debe ser motivo para posponer la vacunación.

Alteraciones hematológicas: Debido a que toda inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la aplicación en personas con trastornos hemorrágicos (como la hemofilia o la trombocitopenia) o en personas sometidas a tratamiento anticoagulante, no deben administrarse inyecciones intramusculares de ADACEL® a dichas personas a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo de la administración. Si se decide administrar a dichas personas cualquier producto por vía intramuscular, deberá hacerse con precaución y tomando las medidas necesarias para evitar el riesgo de que se formen hematomas después de la inyección.

Alteraciones inmunitarias: Se deberá evaluar la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Tras la administración de ADACEL® pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Como sucede con otros productos, se deberán tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1.000) y otros fármacos apropiados para su uso inmediato si se produjeran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad aguda. Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento inicial de la anafilaxis en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.

En las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o por tratamiento) puede no obtenerse la respuesta inmunitaria esperada. Si es factible, deberá considerarse la posibilidad de demorar la vacunación hasta que hayan concluido los tratamientos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunosupresores. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica (p.ej., en casos de infección por VIH) se recomienda la vacunación, aunque la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Alteraciones neurológicas: No debe administrarse ADACEL® a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, se haya estabilizado la afección y los beneficios sean claramente mayores que los riesgos.

Si el síndrome de Guillain Barré (GBS) ocurrió dentro de las 6 semanas posteriores a la administración previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en un análisis minucioso de los posibles beneficios y riesgos.

Se han notificado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías de pares craneales tras la administración de vacunas que contenían toxoide tetánico y/o diftérico, aunque el IOM llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para confirmar o descartar la existencia de una relación causal entre esos trastornos y la vacunación.

Mujeres embarazadas: Los datos de seguridad de 4 estudios aleatorios y controlados (310 resultados de embarazo), 2 estudios observacionales prospectivos (2,670 resultados de embarazo), 4 estudios observacionales retrospectivos (81,701 resultados de embarazo) y de observación pasiva de mujeres que recibieron ADACEL® o REPEVAX (Tdap-IPV; con el componente Tdap de ADACEL®) administrado durante el segundo o tercer trimestre no mostraron efectos negativos de ninguna vacuna relacionada sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Al igual que con otras vacunas inactivas, no se espera que la vacunación con ADACEL® dañe al feto durante ningún trimestre.

Según los hallazgos de varios estudios sobre la administración de ADACEL® y REPEVAX a mujeres embarazadas, principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas son generalmente similares a las de las mujeres no embarazadas,
- Los anticuerpos maternos persistentes dirigidos contra los antígenos de tos ferina persisten de 2 a 4 meses después del nacimiento y pueden estar relacionados con la disminución de la respuesta inmune del niño con la inmunización activa contra la tos ferina.
- Se estima que la eficacia de la inmunización materna contra la tos ferina es > 90% en los primeros tres meses de vida.

Tabla 1: Efectividad de la vacuna (VE) contra la tos ferina en lactantes cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® o REPEVAX durante el embarazo. Tres estudios retrospectivos.

Vacuna	VE (95 %-KI)	Método de estimación VE	Infante - periodo de seguimiento
REPEVAX	93 % (81; 97)	Control de caso no emparejado	3 meses
ADACEL*	91,4 % (19,5; 99,1)	Modelo de regresión de cohorte	2 meses
REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (reportes del caso)	3 meses

***Más del 80% de Tdap se utilizó en el estudio**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos clínicos limitados han demostrado una respuesta inmune deteriorada a otros antígenos (por ejemplo, difteria, tétanos, polio, neumococos, meningococos) en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración de anticuerpos se mantuvo por encima de los umbrales que se consideran protectores. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal.

Madres lactantes: No se sabe si las sustancias activas incluidas en ADACEL® se excretan en la leche humana, pero se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos de la vacuna se transfieren a las crías de conejos. Dos estudios de desarrollo animal realizados en conejos no han mostrado efectos nocivos de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna sobre la descendencia en el desarrollo postnatal. Ya que ADACEL® está inactivada, es improbable cualquier riesgo para la madre o el lactante. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de ADACEL® a sus madres. Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la vacunación antes de tomar una decisión con respecto a la vacunación de una madre lactante.

RCP/IPP:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Antes de la administración de ADACEL®, los médicos deben informar al recipiente, a los padres o representantes del recipiente, acerca de los beneficios y riesgos de la inmunización, indagar el estado de salud reciente del recipiente, revisar los antecedentes del recipiente con respecto a la posible hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, antecedentes previos de inmunización, presencia de algunas contraindicaciones a la inmunización y el cumplimiento con cualquiera de los requerimientos referentes a la información que debe suministrarse al recipiente/representante antes de la inmunización.

Es extremadamente importante que se le pregunte al recipiente, padre o representante todo lo concerniente a cualquier signo o síntoma de una reacción adversa que haya ocurrido después de una dosis previa de la vacuna.

Las tasas y la intensidad de los eventos adversos en los recipientes del toxoide tetánico, están influenciadas por el número de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes.

Al igual que cualquier vacuna, ADACEL® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

Datos limitados indican que los anticuerpos maternos pueden reducir la fuerza de la respuesta inmune a algunas vacunas en bebés cuyas madres han sido vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Precauciones relacionadas con la vía de administración:

No administrar ADACEL® mediante inyección intramuscular: debe asegurarse que la aguja no penetre los vasos sanguíneos.

No se deben utilizar las vías intradérmica o subcutánea.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ADACEL® no debe ser administrada en los glúteos.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o antes de las vacunas inyectables, incluido el ADACEL®. Se deben tomar medidas de antemano para evitar desmayos.

Enfermedad febril y aguda: Se debe posponer la vacunación en los casos de una enfermedad aguda o febril. Sin embargo, una enfermedad con manifestación febril de bajo grado, usualmente no debe ser una razón para posponer la vacunación.

Hematológica

Dado que cualquier inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección en las personas con algunos trastornos de coagulación, tales como hemofilia o trombocitopenia, o en aquellas personas que están recibiendo terapia anticoagulante, las inyecciones intramusculares de ADACEL® no deben ser administradas a tales personas a menos que los beneficios potenciales sobrepasen el riesgo de la administración. En el caso de tomar la decisión de administrar cualquier producto mediante inyección intramuscular a tales personas, debe hacerse con precaución, respetando las etapas para evitar el riesgo de formación de hematomas después de la inyección.

Inmune

Se debe evaluar la posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad después del uso de ADACEL®, aún en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Al igual que con todos los demás productos, se debe tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1,000) y otros agentes apropiados para su uso inmediato en caso de que ocurra una reacción de hipersensibilidad aguda.

Los proveedores de asistencia médica deben familiarizarse con las recomendaciones actuales para el control inicial de la anafilaxis en un ambiente distinto al hospitalario, incluyendo el control apropiado de las vías aéreas. Para conocer más sobre el reconocimiento y tratamiento de las reacciones anafilácticas, ver la edición actual de la Guía canadiense sobre inmunizaciones o visitar el sitio web de salud de Canadá.

Pudiera ocurrir que las personas inmunocomprometidas (sea por enfermedad o por tratamiento) no logren la respuesta inmune esperada. De ser posible, se debe considerar retrasar la vacunación hasta después de completar cualquier tratamiento inmunosupresor.

Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas con inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, aun cuando la respuesta inmune pueda ser limitada.

Neurológica

ADACEL® no debe ser administrada a individuos con trastornos neurológicos inestables, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, hasta cuando se haya establecido un régimen de tratamiento, la condición se haya estabilizado y el beneficio sobrepase claramente el riesgo.

Si el síndrome de Guillain Barré (GBS) ocurrió dentro de las 6 semanas de haber recibido la vacuna que contenía el toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna contentiva de toxoide tetánico debe estar basada en una cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y los posibles riesgos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías craneales, después de la administración de vacunas que contienen toxoides tetánico y/o diftérico, aunque el IDM concluyó que no es suficiente evidencia para aceptar o rechazar una relación causal entre esas condiciones y la vacunación.

Mujeres embarazadas

Los datos de seguridad de 4 estudios aleatorios y controlados (310 resultados de embarazo), 2 estudios observacionales prospectivos (2,670 resultados de embarazo), 4 estudios observacionales retrospectivos (81,701 resultados de embarazo) y de observación pasiva de mujeres que recibieron ADACEL® o REPEVAX (Tdap-IPV; con el componente Tdap de ADACEL®) administrado durante el segundo o tercer trimestre no mostraron efectos negativos de ninguna vacuna relacionada sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Al igual que con otras vacunas inactivas, no se espera que la vacunación con ADACEL® dañe al feto durante ningún trimestre.

Según los hallazgos de varios estudios sobre la administración de ADACEL® y REPEVAX a mujeres embarazadas, principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas son generalmente similares a las de las mujeres no embarazadas,
- Los anticuerpos maternos persistentes dirigidos contra los antígenos de tos ferina persisten de 2 a 4 meses después del nacimiento y pueden estar relacionados con la disminución de la respuesta inmune del niño con la inmunización activa contra la tos ferina.
- Se estima que la eficacia de la inmunización materna contra la tos ferina es > 90% en los primeros tres meses de vida.

Tabla 1: Efectividad de la vacuna (VE) contra la tos ferina en lactantes cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® o REPEVAX durante el embarazo. Tres estudios retrospectivos.

Vacuna	VE (95 %-KI)	Método de estimación VE	Infante - período de seguimiento
REPEVAX	93 % (81; 97)	Control de caso no emparejado	3 meses
ADACEL*	91,4 % (19,5; 99,1)	Modelo de regresión de cohorte	2 meses
REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (reportes del caso)	3 meses

*Más del 80% de Tdap se utilizó en el estudio

Datos clínicos limitados han demostrado una respuesta inmune deteriorada a otros antígenos (por ejemplo, difteria, tétanos, polio, neumococos, meningococos) en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración de anticuerpos se mantuvo por encima de los umbrales que se consideran protectores. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal.

Lactancia

No se sabe si las sustancias activas incluidas en ADACEL® se excretan en la leche humana, pero se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos de la vacuna se transfieren a las crías de conejos. Dos estudios de desarrollo animal realizados en conejos

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no han mostrado efectos nocivos de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna sobre la descendencia en el desarrollo postnatal. Como ADACEL® es inactivada, cualquier riesgo para la madre o el infante es altamente improbable. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ADACEL® sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad de una madre infectada hacia su hijo lactante. Los riesgos y beneficios de la vacunación deben ser evaluados antes de tomar la decisión de inmunizar a una madre que está amamantando.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.4.2.20., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Indicaciones:

- **INDICACIONES Y USO CLÍNICO:** ADACEL® está indicada en la inmunización activa de refuerzo para prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas de 4 años o más de edad.
- **Administrada a la madre durante el embarazo desde la semana 26, para la protección pasiva del recién nacido.**
- Conforme a las recomendaciones locales, ADACEL® puede considerarse una alternativa de la quinta dosis de la vacuna antitetánica, antidiftérica y antipertussis acelular (DTaP) en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años, administrada simultáneamente con la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) en lugares distintos para completar la serie de vacunación para esta edad, cuando se indique.
- Las personas que hayan padecido tétanos, difteria o pertussis deben ser vacunadas también, ya que estas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad. Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser vacunadas contra el tétanos, la difteria y la pertussis conforme a los calendarios de vacunación estándar.
- ADACEL® no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae o Clostridium tetani.
- Uso en pediatría: ADACEL® no está indicado para la vacunación de niños menores de 4 años.
- **Alternativa** en profilaxis del tétanos en el tratamiento de heridas: La necesidad de inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico, como la vacuna adsorbida Td o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulinas antitetánicas, depende del estado de la herida y de los antecedentes de vacunación del paciente.
- ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

Nueva dosificación / grupo etario:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada: El calendario de vacunación con ADACEL® deberá seguir las recomendaciones locales.

ADACEL® (0,5 mL) deberá administrarse como una dosis de refuerzo por vía intramuscular.

Puede administrarse otra dosis de ADACEL® para reforzar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la pertussis en intervalos de 5 a 10 años.

ADACEL® se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proteger pasivamente a los bebés de la tos ferina

El lugar preferible es el músculo deltoides.

No deben administrarse dosis fraccionarias (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionarias en cuanto a la seguridad y la eficacia.

El uso de ADACEL® en el tratamiento de heridas propensas al tétanos debe seguir las recomendaciones locales. Como se muestra en la Tabla 3, el Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá y el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos han emitido directrices para la profilaxis del tétanos en el tratamiento rutinario de heridas.

Tabla 4 Uso recomendado por el NACI de agentes inmunizantes en el tratamiento de heridas

Antecedentes de vacunación contra el tétanos	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	IGT† (Humana)	Td*	IGT† (Humana)
Indeterminado o <3 dosis de una serie de vacunación‡	Sí	No	Sí	Sí
≥3 dosis recibidas en una serie de vacunación‡	No§	No	No**	No††

* Toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar distinto del Td.

‡ La vacunación primaria es como mínimo 3 dosis a intervalos de edad apropiados.

§ Sí, si han pasado >10 años desde la última dosis de refuerzo.

** Sí, si han pasado >5 años desde la última dosis de refuerzo.

†† Sí, si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral considerable (p.ej., VIH, agammaglobulinemia) ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Debe realizarse un intento riguroso para determinar si un paciente ha concluido la vacunación primaria. Las personas que han concluido la vacunación primaria contra el tétanos y que tienen heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación con toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. En el caso de heridas propensas al tétanos (p.ej., heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas ocasionadas por misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), es apropiada una dosis de refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación con toxoide tetánico en los 5 años anteriores.



Administración: Inspeccione el producto antes de su utilización para descartar la presencia de partículas extrañas y/o decoloraciones. (Véase DESCRIPCIÓN.) El producto no debe administrarse si presenta tales condiciones.

Agite bien el vial hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Antes de extraer la dosis, limpie el tapón del vial con un germicida adecuado. No retire el tapón ni quite el sello metálico que lo fija. Es indispensable utilizar una técnica aséptica. Con el fin de evitar la transmisión de enfermedades, use para cada paciente jeringas y agujas estériles distintas o una unidad desechable estéril. No se debe colocar de nuevo el capuchón a las agujas, que deberán desecharse según las directrices sobre residuos biopeligrosos.

Antes de la inyección, la piel donde vaya a aplicarse deberá limpiarse con un germicida adecuado. Administre el volumen total de 0,5 mL por vía intramuscular (IM). El lugar de inyección preferible es el músculo deltoides.

Nuevas precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Generalidades:

Antes de administrar ADACEL®, los profesionales de la salud deberán informar al receptor o al padre, madre o tutor de éste sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, repasar sus antecedentes en busca de posibles casos de hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, revisar los antecedentes de vacunaciones, descartar la presencia de cualquier contraindicación a la vacunación y cumplir con todos los requisitos locales relativos a la información que se haya de dar al receptor o al tutor antes de la vacunación.

Es sumamente importante preguntar al receptor, al padre, la madre o el tutor por cualquier síntoma o signo de reacción adversa que pueda haberse presentado después de una dosis previa de la vacuna.

En las tasas y la intensidad de los episodios adversos que aparecen en los receptores del toxoide tetánico influyen la cantidad de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes.

Como ocurre con cualquier vacuna, ADACEL® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

Datos limitados indican que los anticuerpos maternos pueden reducir la fuerza de la respuesta inmune a algunas vacunas en bebés cuyas madres han sido vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Precauciones relacionadas con la vía de administración: No administre ADACEL® por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica ni subcutánea.

ADACEL® no debe administrarse en las nalgas.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o antes de las vacunas inyectables, incluido el ADACEL®. Se deben tomar medidas de antemano para evitar desmayos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedades febriles o agudas: En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación, pero, en general, la presencia de enfermedades con febrícula no debe ser motivo para posponer la vacunación.

Alteraciones hematológicas: Debido a que toda inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la aplicación en personas con trastornos hemorrágicos (como la hemofilia o la trombocitopenia) o en personas sometidas a tratamiento anticoagulante, no deben administrarse inyecciones intramusculares de ADACEL® a dichas personas a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo de la administración. Si se decide administrar a dichas personas cualquier producto por vía intramuscular, deberá hacerse con precaución y tomando las medidas necesarias para evitar el riesgo de que se formen hematomas después de la inyección.

Alteraciones inmunitarias: Se deberá evaluar la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Tras la administración de ADACEL® pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Como sucede con otros productos, se deberán tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1.000) y otros fármacos apropiados para su uso inmediato si se produjeran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad aguda. Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento inicial de la anafilaxis en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.

En las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o por tratamiento) puede no obtenerse la respuesta inmunitaria esperada. Si es factible, deberá considerarse la posibilidad de demorar la vacunación hasta que hayan concluido los tratamientos inmunosupresores. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica (p.ej., en casos de infección por VIH) se recomienda la vacunación, aunque la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Alteraciones neurológicas: No debe administrarse ADACEL® a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, se haya estabilizado la afección y los beneficios sean claramente mayores que los riesgos.

Si el síndrome de Guillain Barré (GBS) ocurrió dentro de las 6 semanas posteriores a la administración previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en un análisis minucioso de los posibles beneficios y riesgos.

Se han notificado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías de pares craneales tras la administración de vacunas que contenían toxoide tetánico y/o diftérico, aunque el IOM llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para confirmar o descartar la existencia de una relación causal entre esos trastornos y la vacunación.

Mujeres embarazadas: Los datos de seguridad de 4 estudios aleatorios y controlados (310 resultados de embarazo), 2 estudios observacionales prospectivos (2,670 resultados de embarazo), 4 estudios observacionales retrospectivos (81,701

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resultados de embarazo) y de observación pasiva de mujeres que recibieron ADACEL® o REPEVAX (Tdap-IPV; con el componente Tdap de ADACEL®) administrado durante el segundo o tercer trimestre no mostraron efectos negativos de ninguna vacuna relacionada sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Al igual que con otras vacunas inactivas, no se espera que la vacunación con ADACEL® dañe al feto durante ningún trimestre.

Según los hallazgos de varios estudios sobre la administración de ADACEL® y REPEVAX a mujeres embarazadas, principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas son generalmente similares a las de las mujeres no embarazadas,
- Los anticuerpos maternos persistentes dirigidos contra los antígenos de tos ferina persisten de 2 a 4 meses después del nacimiento y pueden estar relacionados con la disminución de la respuesta inmune del niño con la inmunización activa contra la tos ferina.
- Se estima que la eficacia de la inmunización materna contra la tos ferina es > 90% en los primeros tres meses de vida.

Tabla 1: Efectividad de la vacuna (VE) contra la tos ferina en lactantes cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® o REPEVAX durante el embarazo. Tres estudios retrospectivos.

Vacuna	VE (95 %-KI)	Método de estimación VE	Infante - periodo de seguimiento
REPEVAX	93 % (81; 97)	Control de caso no emparejado	3 meses
ADACEL*	91,4 % (19,5; 99,1)	Modelo de regresión de cohorte	2 meses
REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (reportes del caso)	3 meses

*Más del 80% de Tdap se utilizó en el estudio

Datos clínicos limitados han demostrado una respuesta inmune deteriorada a otros antígenos (por ejemplo, difteria, tétanos, polio, neumococos, meningococos) en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración de anticuerpos se mantuvo por encima de los umbrales que se consideran protectores. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal.

Madres lactantes: No se sabe si las sustancias activas incluidas en ADACEL® se excretan en la leche humana, pero se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos de la vacuna se transfieren a las crías de conejos. Dos estudios de desarrollo animal realizados en conejos no han mostrado efectos nocivos de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna sobre la descendencia en el desarrollo postnatal. Ya que ADACEL® está inactivada, es improbable cualquier riesgo para la madre o el lactante. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de ADACEL® a sus madres. Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la vacunación antes de tomar una decisión con respecto a la vacunación de una madre lactante.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.6. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201188433 / 20211118396
Fecha : 18/06/2021
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005345 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.4.2.2, 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 reacciones adversas
- Inserto 112021b fecha de revisión junio 2021 allegado mediante radicado No. 20211118396
- Información para Prescribir 112021b fecha de revisión junio 2021 allegado mediante radicado No. 20211118396

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la



recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia adrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses).

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-



002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL o carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el estudio clínico pivotal KEYNOTE-204 incluyó pacientes adultos con linfoma Hodgkin clásico en recaída o refractarios posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), o que no eran candidatos para trasplante y el 82 % habían recibido al menos dos líneas de tratamiento; El interesado presenta datos con mayor tiempo de seguimiento según los cuales se observa un mayor tiempo de sobrevida libre de progresión y una tendencia a mayor sobrevida global y mejor calidad de vida en los pacientes que recibieron pembrolizumab comparados con los que recibieron brentuximab vedotina. Adicionalmente, el interesado presenta un estudio farmacocinético en niños que la Sala considera insuficiente para demostrar seguridad y eficacia en este grupo etario.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación solicitada para el producto de la referencia, así:

“Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento”.

Posología:

La Sala recomienda retirar del ítem de posología lo siguiente:

“Pacientes Pediátricos: Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.”

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

*** Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Geriátricos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia adrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3- 4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL o carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.7 BAVENCIO®

Expediente : 20131917
Radicado : 20201149291 / 20211121024
Fecha : 22/06/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Avelumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia. El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias: La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumonitis inmunitaria.

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria grado ≥ 3 o grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria.

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria.

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de grado 2 o grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias.

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo / hipertiroidismo).

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de grado ≥ 3 .

Insuficiencia suprarrenal.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus tipo 1.

Avelumab puede provocar diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis grado 2 o mayor, avelumab se debe suspender para nefritis grado 2 o grado 3 hasta que se haya resuelto a grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune.

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (grado 1) o moderada (grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003283 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Basado en CCDS 5.0 v. March2020 allegado mediante radicado No. 20201149291

Nuevas indicaciones:

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia.

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Bavencio® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Bavencio® es de 10 mg/kg de peso corporal administrada por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Sólo para la dosis fija de avelumab:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar de acuerdo con el cronograma recomendado en tanto que se sigan observando beneficios o hasta toxicidad inaceptable. Se recomienda que los pacientes clínicamente estables con indicios al inicio de una progresión del cáncer sigan con el tratamiento hasta que se confirme dicha progresión.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (con 12 horas de diferencia) con o sin alimentos hasta la progresión del cáncer o hasta toxicidad inaceptable.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección reacciones adversas.

Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Suspender permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Suspender permanentemente.
Solo para el avelumab como monoterapia Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirubina total mayor a 3 veces ULN	Suspender permanentemente.
Solo para el avelumab en combinación con axitinib Hepatitis	La ALT o la AST es más de 3 y hasta 5 veces el ULN o la bilirubina total es más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender temporalmente Bavencio® y el axitinib hasta que las reacciones adversas se reviertan a un grado 0 o 1 Si los efectos persisten (más de 5 días), se debe considerar un tratamiento con corticoesteroides con prednisona o un equivalente seguido de una reducción gradual. Considerar la posibilidad de una reexposición a Bavencio® o al axitinib o de una reexposición al Bavencio® seguida de una exposición al axitinib después de la recuperación*
	La ALT o la AST es más de 5 veces el ULN o más de 3 veces el ULN y a su vez la bilirubina total es más de 2 veces el ULN o la bilirubina total es más de 3 veces el ULN	Suspender permanentemente Bavencio® y el axitinib Considerar un tratamiento con corticoesteroides
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Suspender permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Suspender permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba. 	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas 	Suspender permanentemente.

*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

* Se debe considerar reducir la dosis de acuerdo con la información del producto del axitinib si se vuelve a exponer el paciente al axitinib.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® como monoterapia, o en combinación con axitinib en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrado como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab cuando se usa el avelumab como monoterapia o en combinación con axitinib, relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe detener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe disminuir progresivamente la dosis, mínimo un mes luego de la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Las reacciones adversas inmunomediadas que se describen a continuación con más detalle muestran la exposición al avelumab como monoterapia en el estudio EMR100070-001 y en el estudio EMR100070-003, en el cual 1738 pacientes recibieron dosis de avelumab de 10 mg/kg cada 2 semanas. Esto incluyó a 88 pacientes con carcinoma de las células de Merkel con metástasis (EMR100070-003) y 242 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o con metástasis en el estudio EMR100070-001. En el estudio EMR100070-001, 1650 pacientes con 13 tipos de tumores diferentes fueron tratados con dosis de avelumab de 10 mg/kg.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunomediada y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunomediada. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunomediada Grado 2 hasta su resolución, y suspender permanentemente para neumonitis inmunomediada Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Solo para el avelumab como monoterapia

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El 1.2% (21/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia con avelumab desarrollaron una neumonitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1%) con un desenlace mortal, 1 (0.1%) con una neumonitis inmunomediada de grado 4 y 5 pacientes (0.3%) con una de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunomediada fue de 2.5 meses (rango: 3 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 7 semanas (rango: 4 días a más de 4 meses).

Se discontinuó el avelumab en el 0.3% (6/1738) de los pacientes debido a una neumonitis inmunomediada. Los 21 pacientes con neumonitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 17 (81%) de los 21 pacientes se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 8 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis inmunomediada se resolvió en 12 (57%) de los 21 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 0.6% (3/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una neumonitis inmunomediada. De estos pacientes, ninguno experimentó una neumonitis inmunomediada de grado ≥ 3 .

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunomediada fue de 3.7 meses (rango: 2.7 meses a 8.6 meses). La mediana de la duración fue de 2.6 meses (rango: 3.3 semanas a más de 7.9 meses).

La neumonitis inmunomediada no llevó a suspender el tratamiento con el avelumab en ningún paciente. Los 3 pacientes con neumonitis inmunomediada se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 3.3 meses (rango: 3 semanas a 22.3 meses). La neumonitis inmunomediada se resolvió en 2 (66.7%) de los 3 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunomediada y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunomediada. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunomediada de Grado 2 hasta su resolución y suspendido permanentemente para la hepatitis inmunomediada Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

En los pacientes tratados con una monoterapia con avelumab, el 0.9% (16/1738) de ellos desarrollaron una hepatitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 2 (0.1%) que tuvieron un desenlace mortal y 11 (0.6%) pacientes con hepatitis inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunomediada fue de 3.2 meses (rango: 1 semana a 15 meses). La mediana de la duración fue de 2.5 meses (rango: 1 día a más de 7.4 meses).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se suspendió el avelumab en el 0.5% (9/1738) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Los 16 pacientes con hepatitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 15 (94%) de los 16 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 14 días (rango: 1 día a 2.5 meses). La hepatitis inmunomediada se resolvió en 9 (56%) de los 16 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 6.3% (31/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una hepatitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 18 (3.7%) con una hepatitis inmunomediada de grado 3 y 3 (0.6%) con una de grado 4.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunomediada fue de 2.3 meses (rango: 2.1 semanas a 14.5 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 semanas (rango: 2 días a 8.9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 4.7% (23/489) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Se trató la hepatitis de los 31 pacientes que tenían hepatitis inmunomediada; 30 (96.8%) pacientes se trataron con corticoesteroides y 1 paciente con un inmunosupresor no esteroideo. Veintiocho (90.3%) de los 31 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 2.4 semanas (rango: 1 día a 10.2 meses). La hepatitis inmunomediada se resolvió en 27 (87.1%) de los 31 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

Hepatotoxicidad (en combinación con axitinib)

Se observó una hepatotoxicidad en pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib con valores elevados de la ALT y de la AST de grado 3 y de grado 4 a una frecuencia mayor a la esperada en comparación con el avelumab en monoterapia.

Los pacientes se deben vigilar con mayor frecuencia para detectar cambios y síntomas en la función hepática en comparación con la monoterapia con avelumab.

En caso de una hepatotoxicidad de grado 2 se debe suspender el avelumab hasta que se resuelva la misma y se debe retirar permanentemente en caso de que la hepatotoxicidad sea de grado 3 o de grado 4. Se debe considerar la administración de corticoesteroides en eventos de grado ≥ 2 .

Colitis inmunomediada

La colitis inmunomediada, incluida la diarrea inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunomediada de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y suspendido permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunomediada recurrente Grado 3.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solo para el avelumab como monoterapia

En pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, el 1.5% (26/1738) de los pacientes desarrollaron colitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 7 (0.4%) que tuvieron una colitis de grado 3 inmunomediada.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunomediada fue de 2.1 meses (rango: 2 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 6 semanas (rango: 1 día a más de 14 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.5% (9/1738) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Los 26 pacientes con colitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 15 (58%) de los 26 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La colitis inmunomediada se resolvió en 18 (70%) de los 26 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 2.7% (13/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una colitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 9 (1.8%) con colitis de grado 3 inmunomediada.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunomediada fue de 5.1 meses (rango: 2.3 semanas a 14 meses). La mediana de la duración fue de 1.6 semanas (rango: 1 día a más de 9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.4% (2/489) de los pacientes debido a una colitis inmunomediada. Los 13 pacientes con una colitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 12 (92.3%) de los 13 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 2.3 semanas (rango: 5 días a 4.6 meses). La colitis inmunomediada se resolvió en 10 (76.9%) de los 13 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Endocrinopatías inmunomediadas

Los trastornos de tiroides inmunomediados y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique con base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

El 6% (98/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, desarrollaron

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos tiroideos inmunomediados. De estos pacientes hubo 90 (5%) con hipotiroidismo, 7 (0.4%) con hipertiroidismo y 4 (0.2%) con tiroiditis. De estos pacientes hubo 3 (0.2%) que tuvieron una disfunción tiroidea inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la disfunción tiroidea fue de 2.8 meses (rango: 2 semanas a 13 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 1 día a más de 26 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.1% (2/1738) de los pacientes debido a una disfunción tiroidea inmunomediada. Las disfunciones tiroideas se resolvieron en 7 (7%) de los 98 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 24.7% (121/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron disfunciones tiroideas inmunomediadas. De éstos, 111 (22.7%) tuvieron hipotiroidismo, 17 (3.5%) tuvieron hipertiroidismo y 7 (1.4%) tuvieron tiroiditis. De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) que tuvieron una disfunción tiroidea inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la disfunción tiroidea fue de 2.8 meses (rango: 3.6 semanas a 19.3 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 8 días a más de 23.9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.2% (1/489) de los pacientes debido a una disfunción tiroidea inmunomediada. Las disfunciones tiroideas se resolvieron en 15 (12.4%) de los 121 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

El 0.5% (8/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, desarrollaron una insuficiencia suprarrenal inmunomediada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1%) con una insuficiencia suprarrenal inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunomediada fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 8 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 2 días a más de 6 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.1% (2/1738) de los pacientes debido a una insuficiencia suprarrenal inmunomediada. Los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada se trataron con corticoesteroides: 4 (50%) de los 8 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides sistémicos (≥ 40 mg de prednisona u otro equivalente), seguidos de una disminución gradual durante una mediana de 1 día (rango: 1 día a 24 días).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El 1.8% (9/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron insuficiencia suprarrenal inmunomediada. De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) con insuficiencia suprarrenal inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunomediada fue de 5.5 meses (rango: 3.6 semanas a 8.7 meses). La mediana de la duración fue de 2.8 meses (rango: 3 días a más de 15.5 meses).

La insuficiencia suprarrenal inmunomediada no hizo que sea necesario retirar el tratamiento con el avelumab en ningún paciente. Ocho (88.9%) pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 2 (25%) de los 8 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides (≥ 40 mg de prednisona u otro equivalente) durante una mediana de 8 días (rango: 5 días a 11 días). La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 4 (44.4%) de los 9 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Solo para el avelumab como monoterapia

La diabetes de tipo 1 sin otro origen se observó en el 0.1% (2/1738) de los pacientes, entre los cuales se observaron dos reacciones de grado 3 que obligaron a interrumpir de forma permanente el avelumab.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se observó una diabetes de tipo 1 sin otro origen en el 1.0% (5/489) de los pacientes. De estos pacientes, había 1 (0.2%) con diabetes de tipo 1 de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la diabetes de tipo 1 fue de 1.9 meses (rango: 1.1 meses a 7.3 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.2% (1/489) de los pacientes debido a la diabetes de tipo 1. Los 5 pacientes con diabetes de tipo 1 se trataron con insulina. La diabetes de tipo 1 no se resolvió en ninguno de los pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Nefritis y disfunción renal inmunomediada

Avelumab puede provocar nefritis inmunomediada, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y suspender permanentemente para nefritis Grado 4.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solo para el avelumab como monoterapia

La nefritis inmunomediada se observó en el 0.1% (1/1738) de los pacientes que recibieron avelumab, lo que llevó a interrumpir permanentemente el avelumab.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se produjo una nefritis inmunomediada en el 0.4% (2/489) de los pacientes.

De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) con nefritis inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la nefritis inmunomediada fue de 1.2 meses (rango: 2.9 semanas a 1.8 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 semanas (rango: más de 4 días a 1.3 semanas).

La nefritis inmunomediada no llevó a interrumpir el avelumab en ningún paciente. Los 2 pacientes con nefritis inmunomediada se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 1.1 semanas (rango: 3 días a 1.9 semanas). La nefritis inmunomediada se resolvió en 1 (50%) de los 2 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunomediadas clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain- Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide.

Avelumab debe ser suspendido permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que suspenderse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe suspender permanentemente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de avelumab como agente único, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88)

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Carcinoma de Células Renales

Se evaluó la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en un total de 434 pacientes en el estudio B9991003, un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento en el que 873 pacientes con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo recibieron 10 mg/kg de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (n=434) o 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (n = 439).

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 describen el perfil de la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en 434 pacientes con carcinoma renal avanzado.

Tabla 3: Reacciones adversas con una frecuencia de más del 10% en pacientes que reciben avelumab en combinación con axitinib y con una mayor incidencia que en el grupo con sunitinib (diferencia entre los grupos $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3 a 4]) en el estudio B9991003.



Reacciones adversas	Avelumab más axitinib (N=434) (cierre de datos: junio-2018)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo	24.9	0.2
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	62.2	6.7
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Escalofríos	15.9	0.2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		
Reacciones relacionadas con la infusión	12.2	1.6
Investigaciones		
Disminución del peso	19.8	3.0
Aumento de la alanina transaminasa (ALT)	17.3	6.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	19.6	0.9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disfonia	31.1	0.5
Disnea	19.8	3.0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	49.5	25.6

Las siguientes reacciones adversas se observaron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (N = 434) en el estudio B9991003. Se incluyeron estas reacciones adversas debido a su intensidad o a su importancia clínica de acuerdo con la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas inmunomediadas basadas en la revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Infecciones e infestaciones: Erupción pustular*

Trastornos endócrinos: hiperglucemia*, hipofisitis*

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis necrotizante*, pancreatitis autoinmunitaria*

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal*, hepatotoxicidad *, hepatitis inmunomediada*, trastornos hepáticos*

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, prueba de la función hepática aumentada*

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantemas medicamentosos*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica con base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardíacos: Miocarditis*

Desórdenes Endócrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*

Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético: Miositis*.

Desordenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desordenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

*Reacciones adversas inmuno-relacionadas con base a la revisión médica.

Inmunogenicidad

Solo para el avelumab como monoterapia:

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

De los 480 pacientes con al menos un resultado válido, en cualquier momento, para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco (ADA) tratados con 10 mg/kg de avelumab como infusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib dos veces al día, 453 sujetos constituyeron casos válidos para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco durante el tratamiento y 66 (14.6%) tuvieron un resultado positivo. Se usó un nuevo método para determinar los anticuerpos dirigidos contra el fármaco con una mejor sensibilidad y tolerancia del ensayo al fármaco en la población con carcinoma renal avanzado. En general, no se observó una alteración en el perfil farmacocinético ni una mayor incidencia de las

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones debidas a la infusión o de los efectos sobre la eficacia cuando se generan anticuerpos contra el avelumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.4.2.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que los datos de sobrevida global (OS) muestran una tendencia favorable, si bien no han alcanzado madurez con respecto al comparador (sunitinib). Hay diferencias significativas en los datos de sobrevida libre de progresión (PFS) a favor de la combinación axitinib-avelumab y la calidad de vida muestra (excepto para la segunda semana) respuesta similar. No hay diferencias importantes según la positividad para PD-L1. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva indicación así: *“Bavencio® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado”*.

Por consiguiente, la información farmacológica para el producto de la referencia queda aprobada así:

Nuevas indicaciones:

- **Bavencio® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.**
- **Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia.**

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio® es de 10 mg/kg de peso corporal administrada por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Sólo para la dosis fija de avelumab:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Bavencio® debe continuar de acuerdo con el cronograma recomendado en tanto que se sigan observando beneficios o hasta toxicidad inaceptable. Se recomienda que los pacientes clínicamente estables con indicios al inicio de una progresión del cáncer sigan con el tratamiento hasta que se confirme dicha progresión.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (con 12 horas de diferencia) con o sin alimentos hasta la progresión del cáncer o hasta toxicidad inaceptable.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección reacciones adversas.

Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Suspender permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Suspender permanentemente.
Solo para el avelumab como monoterapia Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirubina total mayor a 3 veces ULN	Suspender permanentemente.
Solo para el avelumab en combinación con axitinib Hepatitis	La ALT o la AST es más de 3 y hasta 5 veces el ULN o la bilirubina total es más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender temporalmente Bavencio® y el axitinib hasta que las reacciones adversas se reviertan a un grado 0 o 1 Si los efectos persisten (más de 5 días), se debe considerar un tratamiento con corticoesteroides con prednisona o un equivalente seguido de una reducción gradual. Considerar la posibilidad de una reexposición a Bavencio® o al axitinib o de una reexposición al Bavencio® seguida de una exposición al axitinib después de la recuperación*
	La ALT o la AST es más de 5 veces el ULN o más de 3 veces el ULN y a su vez la bilirubina total es más de 2 veces el ULN o la bilirubina total es más de 3 veces el ULN	Suspender permanentemente Bavencio® y el axitinib Considerar un tratamiento con corticoesteroides
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Suspender permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Suspender permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba. 	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas 	Suspender permanentemente.

***Nota:** los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

*** Se debe considerar reducir la dosis de acuerdo con la información del producto del axitinib si se vuelve a exponer el paciente al axitinib.**

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® como monoterapia, o en combinación con axitinib en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrado como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab cuando se usa el avelumab como monoterapia o en combinación con axitinib, relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe detener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe disminuir progresivamente la dosis, mínimo un mes luego de la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Las reacciones adversas inmunomediadas que se describen a continuación con más detalle muestran la exposición al avelumab como monoterapia en el estudio EMR100070-001 y en el estudio EMR100070-003, en el cual 1738 pacientes recibieron dosis de avelumab de 10 mg/kg cada 2 semanas. Esto incluyó a 88 pacientes con carcinoma de las células de Merkel con metástasis (EMR100070-003) y 242 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o con metástasis en el estudio EMR100070-001. En el estudio EMR100070-001, 1650 pacientes con 13 tipos de tumores diferentes fueron tratados con dosis de avelumab de 10 mg/kg.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunomediada y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunomediada. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunomediada Grado 2 hasta su resolución, y suspender permanentemente para neumonitis inmunomediada Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Solo para el avelumab como monoterapia

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El 1.2% (21/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia con avelumab desarrollaron una neumonitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1%) con un desenlace mortal, 1 (0.1%) con una neumonitis inmunomediada de grado 4 y 5 pacientes (0.3%) con una de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunomediada fue de 2.5 meses (rango: 3 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 7 semanas (rango: 4 días a más de 4 meses).

Se discontinuó el avelumab en el 0.3% (6/1738) de los pacientes debido a una neumonitis inmunomediada. Los 21 pacientes con neumonitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 17 (81%) de los 21 pacientes se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 8 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis inmunomediada se resolvió en 12 (57%) de los 21 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 0.6% (3/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una neumonitis inmunomediada. De estos pacientes, ninguno experimentó una neumonitis inmunomediada de grado ≥ 3 .

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunomediada fue de 3.7 meses (rango: 2.7 meses a 8.6 meses). La mediana de la duración fue de 2.6 meses (rango: 3.3 semanas a más de 7.9 meses).

La neumonitis inmunomediada no llevó a suspender el tratamiento con el avelumab en ningún paciente. Los 3 pacientes con neumonitis inmunomediada se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 3.3 meses (rango: 3 semanas a 22.3 meses). La neumonitis inmunomediada se resolvió en 2 (66.7%) de los 3 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunomediada y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunomediada. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunomediada de Grado 2 hasta su resolución y suspendido permanentemente para la hepatitis inmunomediada Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

En los pacientes tratados con una monoterapia con avelumab, el 0.9% (16/1738) de ellos desarrollaron una hepatitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 2 (0.1%) que tuvieron un desenlace mortal y 11 (0.6%) pacientes con hepatitis inmunomediada de grado 3.



La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunomediada fue de 3.2 meses (rango: 1 semana a 15 meses). La mediana de la duración fue de 2.5 meses (rango: 1 día a más de 7.4 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.5% (9/1738) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Los 16 pacientes con hepatitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 15 (94%) de los 16 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 14 días (rango: 1 día a 2.5 meses). La hepatitis inmunomediada se resolvió en 9 (56%) de los 16 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 6.3% (31/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una hepatitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 18 (3.7%) con una hepatitis inmunomediada de grado 3 y 3 (0.6%) con una de grado 4.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunomediada fue de 2.3 meses (rango: 2.1 semanas a 14.5 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 semanas (rango: 2 días a 8.9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 4.7% (23/489) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Se trató la hepatitis de los 31 pacientes que tenían hepatitis inmunomediada; 30 (96.8%) pacientes se trataron con corticoesteroides y 1 paciente con un inmunosupresor no esteroideo. Veintiocho (90.3%) de los 31 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 2.4 semanas (rango: 1 día a 10.2 meses). La hepatitis inmunomediada se resolvió en 27 (87.1%) de los 31 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

Hepatotoxicidad (en combinación con axitinib)

Se observó una hepatotoxicidad en pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib con valores elevados de la ALT y de la AST de grado 3 y de grado 4 a una frecuencia mayor a la esperada en comparación con el avelumab en monoterapia.

Los pacientes se deben vigilar con mayor frecuencia para detectar cambios y síntomas en la función hepática en comparación con la monoterapia con avelumab.

En caso de una hepatotoxicidad de grado 2 se debe suspender el avelumab hasta que se resuelva la misma y se debe retirar permanentemente en caso de que la hepatotoxicidad sea de grado 3 o de grado 4. Se debe considerar la administración de corticoesteroides en eventos de grado ≥ 2 .

Colitis inmunomediada

La colitis inmunomediada, incluida la diarrea inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de



prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunomediada de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y suspendido permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunomediada recurrente Grado 3.

Solo para el avelumab como monoterapia

En pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, el 1.5% (26/1738) de los pacientes desarrollaron colitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 7 (0.4%) que tuvieron una colitis de grado 3 inmunomediada.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunomediada fue de 2.1 meses (rango: 2 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 6 semanas (rango: 1 día a más de 14 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.5% (9/1738) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Los 26 pacientes con colitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 15 (58%) de los 26 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La colitis inmunomediada se resolvió en 18 (70%) de los 26 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 2.7% (13/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una colitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 9 (1.8%) con colitis de grado 3 inmunomediada.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunomediada fue de 5.1 meses (rango: 2.3 semanas a 14 meses). La mediana de la duración fue de 1.6 semanas (rango: 1 día a más de 9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.4% (2/489) de los pacientes debido a una colitis inmunomediada. Los 13 pacientes con una colitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 12 (92.3%) de los 13 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 2.3 semanas (rango: 5 días a 4.6 meses). La colitis inmunomediada se resolvió en 10 (76.9%) de los 13 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Endocrinopatías inmunomediadas

Los trastornos de tiroides inmunomediados y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique con base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

El 6% (98/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, desarrollaron trastornos tiroideos inmunomediados. De estos pacientes hubo 90 (5%) con hipotiroidismo, 7 (0.4%) con hipertiroidismo y 4 (0.2%) con tiroiditis. De estos pacientes hubo 3 (0.2%) que tuvieron una disfunción tiroidea inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la disfunción tiroidea fue de 2.8 meses (rango: 2 semanas a 13 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 1 día a más de 26 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.1% (2/1738) de los pacientes debido a una disfunción tiroidea inmunomediada. Las disfunciones tiroideas se resolvieron en 7 (7%) de los 98 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 24.7% (121/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron disfunciones tiroideas inmunomediadas. De éstos, 111 (22.7%) tuvieron hipotiroidismo, 17 (3.5%) tuvieron hipertiroidismo y 7 (1.4%) tuvieron tiroiditis. De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) que tuvieron una disfunción tiroidea inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la disfunción tiroidea fue de 2.8 meses (rango: 3.6 semanas a 19.3 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 8 días a más de 23.9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.2% (1/489) de los pacientes debido a una disfunción tiroidea inmunomediada. Las disfunciones tiroideas se resolvieron en 15 (12.4%) de los 121 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

El 0.5% (8/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, desarrollaron una insuficiencia suprarrenal inmunomediada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1%) con una insuficiencia suprarrenal inmunomediada de grado 3.



La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunomediada fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 8 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 2 días a más de 6 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.1% (2/1738) de los pacientes debido a una insuficiencia suprarrenal inmunomediada. Los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada se trataron con corticoesteroides: 4 (50%) de los 8 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides sistémicos (≥ 40 mg de prednisona u otro equivalente), seguidos de una disminución gradual durante una mediana de 1 día (rango: 1 día a 24 días).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 1.8% (9/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron insuficiencia suprarrenal inmunomediada. De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) con insuficiencia suprarrenal inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunomediada fue de 5.5 meses (rango: 3.6 semanas a 8.7 meses). La mediana de la duración fue de 2.8 meses (rango: 3 días a más de 15.5 meses).

La insuficiencia suprarrenal inmunomediada no hizo que sea necesario retirar el tratamiento con el avelumab en ningún paciente. Ocho (88.9%) pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 2 (25%) de los 8 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides (≥ 40 mg de prednisona u otro equivalente) durante una mediana de 8 días (rango: 5 días a 11 días). La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 4 (44.4%) de los 9 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Solo para el avelumab como monoterapia

La diabetes de tipo 1 sin otro origen se observó en el 0.1% (2/1738) de los pacientes, entre los cuales se observaron dos reacciones de grado 3 que obligaron a interrumpir de forma permanente el avelumab.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se observó una diabetes de tipo 1 sin otro origen en el 1.0% (5/489) de los pacientes. De estos pacientes, había 1 (0.2%) con diabetes de tipo 1 de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la diabetes de tipo 1 fue de 1.9 meses (rango: 1.1 meses a 7.3 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.2% (1/489) de los pacientes debido a la diabetes de tipo 1. Los 5 pacientes con diabetes de tipo 1 se trataron con insulina. La diabetes de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tipo 1 no se resolvió en ninguno de los pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Nefritis y disfunción renal inmunomediada

Avelumab puede provocar nefritis inmunomediada, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y suspender permanentemente para nefritis Grado 4.

Solo para el avelumab como monoterapia

La nefritis inmunomediada se observó en el 0.1% (1/1738) de los pacientes que recibieron avelumab, lo que llevó a interrumpir permanentemente el avelumab.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se produjo una nefritis inmunomediada en el 0.4% (2/489) de los pacientes.

De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) con nefritis inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la nefritis inmunomediada fue de 1.2 meses (rango: 2.9 semanas a 1.8 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 semanas (rango: más de 4 días a 1.3 semanas).

La nefritis inmunomediada no llevó a interrumpir el avelumab en ningún paciente. Los 2 pacientes con nefritis inmunomediada se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 1.1 semanas (rango: 3 días a 1.9 semanas). La nefritis inmunomediada se resolvió en 1 (50%) de los 2 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunomediadas clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain- Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide.

Avelumab debe ser suspendido permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que suspenderse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe suspender permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de avelumab como agente único, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88)

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.



Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Carcinoma de Células Renales

Se evaluó la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en un total de 434 pacientes en el estudio B9991003, un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento en el que 873 pacientes con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo recibieron 10 mg/kg de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (n=434) o 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (n = 439).

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 describen el perfil de la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en 434 pacientes con carcinoma renal avanzado.

Tabla 3: Reacciones adversas con una frecuencia de más del 10% en pacientes que reciben avelumab en combinación con axitinib y con una mayor incidencia que en el grupo con sunitinib (diferencia entre los grupos $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3 a 4]) en el estudio B9991003.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Avelumab más axitinib (N=434) (cierre de datos: junio-2018)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo	24.9	0.2
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	62.2	6.7
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Escalofríos	15.9	0.2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		
Reacciones relacionadas con la infusión	12.2	1.6
Investigaciones		
Disminución del peso	19.8	3.0
Aumento de la alanina transaminasa (ALT)	17.3	6.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	19.6	0.9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disfonia	31.1	0.5
Disnea	19.8	3.0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	49.5	25.6

Las siguientes reacciones adversas se observaron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (N = 434) en el estudio B9991003. Se incluyeron estas reacciones adversas debido a su intensidad o a su importancia clínica de acuerdo con la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas inmunomediadas basadas en la revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Infecciones e infestaciones: Erupción pustular*

Trastornos endócrinos: hiperglucemia*, hipofisitis*

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis necrotizante*, pancreatitis autoinmunitaria*

Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal*, hepatotoxicidad *, hepatitis inmunomediada*, trastornos hepáticos*

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, prueba de la función hepática aumentada*

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantemas medicamentosos*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica con base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardiacos: Miocarditis*



Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*

Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético: Miositis*.

Desordenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desordenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

*Reacciones adversas inmuno-relacionadas con base a la revisión médica.

Immunogenicidad

Solo para el avelumab como monoterapia:

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 480 pacientes con al menos un resultado válido, en cualquier momento, para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco (ADA) tratados con 10 mg/kg de avelumab como infusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib dos veces al día, 453 sujetos constituyeron casos válidos para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco durante el tratamiento y 66 (14.6%) tuvieron un resultado positivo. Se usó un nuevo método para determinar los anticuerpos dirigidos contra el fármaco con una mejor sensibilidad y tolerancia del ensayo al fármaco en la población con carcinoma renal avanzado. En general, no se observó una alteración en el perfil farmacocinético ni una mayor incidencia de las reacciones debidas a la infusión o de los efectos sobre la eficacia cuando se generan anticuerpos contra el avelumab.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.8. HEXAXIM®

Expediente : 20072153
Radicado : 20211124002 / 20211134102
Fecha : 09/07/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico \geq de 20 UI; Toxoide tetánico \geq 40 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25 μ g, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25 μ g; Poliovirus inactivado: Tipo 1 (Mahoney) 40 D unidades de antígeno, Tipo 2 (MEF-1) 8 D unidades de antígeno, Tipo 3 (Saukett) 32 D unidades de antígeno; Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B 10 μ g; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 μ g) 12 μ g.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Hexaxim es una vacuna. Hexaxim ayuda a proteger contra la difteria, contra la tos ferina, contra la hepatitis b, contra la poliomielitis y contra enfermedades graves provocadas por el haemophilus influenzae de tipo b. Hexaxim se administra a niños desde las seis semanas de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: no use hexaxim si su hijo/a:

Ha tenido una reacción alérgica (hipersensibilidad):

?« a una vacuna antidiftérica, antitetánica, contra la tos ferina (cualquier vacuna que proteja contra la tos ferina), contra la hepatitis b, antipoliomielítica o contra hib.

?« a cualquiera de los otros ingredientes indicados en la sección composición.

Tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado, gripe, etc.) Es posible que la vacunación con hexaxim deba ser pospuesta hasta que su hijo/a se sienta mejor. Ha padecido encefalopatía (lesiones cerebrales) en los 7 días siguientes a una dosis de una vacuna contra la tos ferina (acelular o de célula entera). Sufre de una afección progresiva o enfermedad grave que afecte el cerebro (trastorno neurológico progresivo, encefalopatía progresiva) y el sistema nervioso o sufre de epilepsia no controlada.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales de uso: informe a su médico antes de la vacunación si su hijo/a:

Es alérgico/a (hipersensible) al glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina o polimixina b, dado que estas sustancias se usan durante el proceso de fabricación. Sigue

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un tratamiento que suprime sus defensas inmunitarias o si su hijo/a presenta una inmunodeficiencia: en estos casos, la respuesta inmunitaria a la vacuna puede verse disminuida. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar.

Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, esta recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

Sufre de deficiencia renal crónica (enfermedad de los riñones). Si su hijo ha presentado síndrome de Guillain-Barre (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenía toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso, deberá ser evaluada por el médico, si su hijo sufre de esclerosis múltiple (incluyendo trastornos visuales, hormigueo, parálisis facial, adormecimiento o debilidad de los músculos, problemas de coordinación y equilibrio). Su médico evaluará el beneficio potencial que ofrece la vacunación. Tiene algún problema con la sangre que provoque fácilmente amoratamiento o sangrado por largo tiempo tras pequeños cortes. El médico le aconsejará si su hijo/a debe recibir o no Hexaxim. Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertúsico:

?« fiebre, temperatura de 40 o C o más en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.

?« síncope o estado similar al «shock» con algún episodio de hipotensión; v hiporreactividad (disminución de energía) en las 48 horas siguientes a la vacunación.

?« llanto persistente e inconsolable más de 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.

?« convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211124002
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211124002

Nuevas indicaciones:

Hexaxim está indicada para la primovacunación y la vacunación de refuerzo en lactantes y niños pequeños desde las seis semanas de edad contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento;

- Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las 6 semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

- Hexaxim se puede utilizar para un esquema mixto de inmunización con vacuna combinada hexavalente/pentavalente/hexavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Después de una vacunación primaria de dos dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo.

Después de una vacunación primaria de tres dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo se deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y según las recomendaciones oficiales. Debe administrarse, como mínimo, una dosis de la vacuna contra Hib.

Además:

En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna contra la hepatitis B. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B en el nacimiento, Hexaxim o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de refuerzo después de tres dosis de vacunación primaria.

Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Esquema del PAI de la OMS (6, 10, 14 semanas):

Después de un esquema del PAI de la OMS, se debe administrar una dosis de refuerzo.

- Como mínimo, se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la poliomielitis.

- En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, se debe administrar un refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B.

- Hexaxim puede considerarse para la dosis de refuerzo.

Otra población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexaxim en niños menores de 6 semanas de edad. No se dispone de datos.

No se dispone de datos en niños mayores.

Forma de administración

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son el área anterolateral superior del muslo (lugar preferido) o el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad).

Nuevas contraindicaciones:

Antecedente de reacción anafiláctica después de la administración previa de Hexaxim.
Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes, o a residuos en cantidades de trazas (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B) o a la vacuna contra la tos ferina o tras la administración previa de Hexaxim o a una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si el individuo ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, en los 7 días posteriores a una vacunación previa con una vacuna que contenga el componente pertúsico (vacuna contra la tos ferina de células entera o acelular).

En estas circunstancias la vacunación contra la tos ferina debe suspenderse y la serie de vacunación debe continuarse con vacunas contra difteria, tétanos, hepatitis B, poliomielitis y Hib.

No deberían administrarse vacunas contra la tos ferina a individuos con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento contra la afección, la enfermedad se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hexaxim no prevendrá la enfermedad causada por patógenos distintos a *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar que prevenga la hepatitis D por inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre si no hay infección por hepatitis B.

Hexaxim no protegerá contra una infección de hepatitis provocada por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos del hígado.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección no identificada de hepatitis B esté presente en el momento de la vacunación. En dichos casos, es posible que la vacuna no evite la infección por hepatitis B.

Hexaxim no protege contra las enfermedades infecciosas causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra la meningitis de otro origen.

Antes de la vacunación

La inmunización debe posponerse en individuos que padezcan enfermedad o infección febril aguda moderada a severa. La presencia de una infección leve y/o fiebre de bajo grado no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia clínica del individuo (en particular las vacunaciones previas y posibles reacciones adversas). Se debe evaluar

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente la administración de la vacuna Hexaxim en individuos que tengan antecedentes de reacciones serias o graves en las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenga componentes similares.

Antes de la inyección de cualquier medicamento biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo.

Como todas las vacunas inyectables, deberá estar fácilmente disponible el tratamiento y la supervisión médica adecuados para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se conoce que alguno de los siguientes eventos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna que contenga el componente pertúsico, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacunas que contengan dicho componente:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}$ C, en las 48 horas posteriores a la vacunación, no atribuible a otra causa identificable;
- Síncope o estado que recuerde una situación de “shock” (episodio de hipotonía – hiporreactividad) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente durante ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Puede haber algunas circunstancias, tales como una alta incidencia de la tos ferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

Un antecedente de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituye una contraindicación para el uso de Hexaxim. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los individuos que presenten un antecedente de convulsiones febriles ya que estos eventos adversos pueden ocurrir en los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial después de recibir una vacuna previa que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios potenciales y los posibles riesgos, como por ejemplo si se ha completado el calendario primario de inmunización. Normalmente, la vacunación está justificada en individuos que no hayan completado la serie de vacunación primaria (es decir, que han recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o una inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con una inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, incluso aunque la respuesta de anticuerpos pueda ser limitada.

Poblaciones especiales

Hay datos de inmunogenicidad disponibles de 105 bebés prematuros. Estos datos respaldan el uso de Hexaxim en bebés prematuros. Como era de esperar en los bebés prematuros, se observó una menor respuesta inmunitaria para algunos antígenos, cuando se realizó la comparación en forma indirecta con bebés a término, aunque se alcanzaron niveles de seroprotección. No se recopilaron datos de seguridad en bebés prematuros (nacidos con ≤ 37 semanas de gestación) en los ensayos clínicos. Cuando se administre la serie de inmunización primaria en bebés muy prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe tener en cuenta tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de bebés, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Las respuestas inmunitarias a la vacuna no se han estudiado en el contexto del polimorfismo genético.

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta afectada contra la hepatitis B y se debe considerar la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B según el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Los datos de inmunogenicidad en bebés expuestos al VIH (infectados y no infectados) mostraron que Hexaxim es inmunogénico en la población potencialmente inmunodeficiente de bebés expuestos al VIH, independientemente de cuál sea su estado con respecto al VIH al nacer. No se observaron inquietudes de seguridad específicas en esta población.

Precauciones de empleo

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como con todas las vacunas inyectables, la vacuna debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Después o, incluso, antes de la aplicación de cualquier vacuna puede ocurrir un síncope como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Se deben implementar procedimientos para prevenir caídas y lesiones, y para manejar el síncope.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, se puede observar una prueba en orina positiva entre 1 y 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar la infección por Hib durante este periodo.

Hexaxim contiene fenilalanina, potasio y sodio

Hexaxim contiene 85 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético raro en el que la fenilalanina se acumula porque el organismo no puede eliminarla correctamente.

Hexaxim contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “exenta de potasio” y “exenta de sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En estudios clínicos en individuos que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.

Se ha observado una reactividad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de Hexaxim en niños mayores de 24 meses de edad, no ha sido estudiada en ensayos clínicos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Eventos adversos en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6$ °C)
	Raras	Hinchazón extensa de un miembro [†]

* Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

[†] Ver sección c

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de un miembro: Se han informado en niños reacciones extensas en el lugar de inyección (>50 mm), incluyendo hinchazón extensa de la extremidad que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las 24-72 horas posteriores a la vacunación y pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad y dolor en el lugar de inyección y remiten espontáneamente en el plazo de 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas que contengan tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras la 4^a dosis.

Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Hexaxim pero no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se ha informado neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico
- Se ha notificado después de la vacunación con vacunas que contengan el antígeno de la hepatitis B neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple)
- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan *Haemophilus influenzae* tipo b. Si esta reacción se produce, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Hexaxim se puede administrar simultáneamente con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos, vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola (MMR), vacunas contra el rotavirus, vacuna conjugada contra el meningococo C o vacuna conjugada contra el meningococo del grupo A, C, W-135 e Y, ya que no se ha demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela por lo tanto estas vacunas no se deben administrar al mismo tiempo.

En caso de administración concomitante con otras vacunas, se deben administrar en lugares de inyección separados.

Hexaxim no debe mezclarse con otras vacunas u otros medicamentos administrados por vía parenteral.

No se han notificado interacciones clínicamente significativas con otros tratamientos o productos biológicos excepto en el caso de terapia inmunosupresiva.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la Sala aclara que la indicación aprobada es la siguiente: “Hexaxim está indicada para la primovacunación y la vacunación de refuerzo en lactantes y niños pequeños desde las seis semanas de edad contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomiелitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales”.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo anterior, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20211124002**
- **Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211124002**

Nuevas indicaciones:

Hexaxim está indicada para la primovacunación y la vacunación de refuerzo en lactantes y niños pequeños desde las seis semanas de edad contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales”.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento;

- Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las 6 semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

- Hexaxim se puede utilizar para un esquema mixto de inmunización con vacuna combinada hexavalente/pentavalente/hexavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Después de una vacunación primaria de dos dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo.

Después de una vacunación primaria de tres dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo se deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y según las recomendaciones oficiales. Debe administrarse, como mínimo, una dosis de la vacuna contra Hib.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además:

En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna contra la hepatitis B. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B en el nacimiento, Hexaxim o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de refuerzo después de tres dosis de vacunación primaria.

Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Esquema del PAI de la OMS (6, 10, 14 semanas):

Después de un esquema del PAI de la OMS, se debe administrar una dosis de refuerzo.

- Como mínimo, se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la poliomielitis.
- En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, se debe administrar un refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B.
- Hexaxim puede considerarse para la dosis de refuerzo.

Otra población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexaxim en niños menores de 6 semanas de edad. No se dispone de datos.

No se dispone de datos en niños mayores.

Forma de administración

La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son el área anterolateral superior del muslo (lugar preferido) o el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad).

Nuevas contraindicaciones:

Antecedente de reacción anafiláctica después de la administración previa de Hexaxim.

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes, o a residuos en cantidades de trazas (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina

B) o a la vacuna contra la tos ferina o tras la administración previa de Hexaxim o a una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si el individuo ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, en los 7 días posteriores a una vacunación previa con una vacuna que contenga el componente pertúsico (vacuna contra la tos ferina de células entera o acelular).

En estas circunstancias la vacunación contra la tos ferina debe suspenderse y la serie de vacunación debe continuarse con vacunas contra difteria, tétanos, hepatitis B, poliomielitis y Hib.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No deberían administrarse vacunas contra la tos ferina a individuos con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento contra la afección, la enfermedad se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hexaxim no prevendrá la enfermedad causada por patógenos distintos a *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar que prevenga la hepatitis D por inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre si no hay infección por hepatitis B.

Hexaxim no protegerá contra una infección de hepatitis provocada por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos del hígado. Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección no identificada de hepatitis B esté presente en el momento de la vacunación. En dichos casos, es posible que la vacuna no evite la infección por hepatitis B. Hexaxim no protege contra las enfermedades infecciosas causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra la meningitis de otro origen.

Antes de la vacunación

La inmunización debe posponerse en individuos que padezcan enfermedad o infección febril aguda moderada a severa. La presencia de una infección leve y/o fiebre de bajo grado no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia clínica del individuo (en particular las vacunaciones previas y posibles reacciones adversas). Se debe evaluar cuidadosamente la administración de la vacuna Hexaxim en individuos que tengan antecedentes de reacciones serias o graves en las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenga componentes similares.

Antes de la inyección de cualquier medicamento biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo.

Como todas las vacunas inyectables, deberá estar fácilmente disponible el tratamiento y la supervisión médica adecuados para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se conoce que alguno de los siguientes eventos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna que contenga el componente pertúsico, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacunas que contengan dicho componente:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}$ C, en las 48 horas posteriores a la vacunación, no atribuible a otra causa identificable;**
- Síncope o estado que recuerde una situación de “shock” (episodio de hipotonía – hiporreactividad) en las 48 horas siguientes a la vacunación;**
- Llanto inconsolable, persistente durante ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación. Puede haber algunas circunstancias, tales como una alta incidencia de la tos ferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

Un antecedente de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituye una contraindicación para el uso de Hexaxim. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los individuos que presenten un antecedente de convulsiones febriles ya que estos eventos adversos pueden ocurrir en los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial después de recibir una vacuna previa que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios potenciales y los posibles riesgos, como por ejemplo si se ha completado el calendario primario de inmunización. Normalmente, la vacunación está justificada en individuos que no hayan completado la serie de vacunación primaria (es decir, que han recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o una inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con una inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, incluso aunque la respuesta de anticuerpos pueda ser limitada.

Poblaciones especiales

Hay datos de inmunogenicidad disponibles de 105 bebés prematuros. Estos datos respaldan el uso de Hexaxim en bebés prematuros. Como era de esperar en los bebés prematuros, se observó una menor respuesta inmunitaria para algunos antígenos, cuando se realizó la comparación en forma indirecta con bebés a término, aunque se alcanzaron niveles de seroprotección. No se recopilaron datos de seguridad en bebés prematuros (nacidos con ≤ 37 semanas de gestación) en los ensayos clínicos. Cuando se administre la serie de inmunización primaria en bebés muy prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe tener en cuenta tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de bebés, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Las respuestas inmunitarias a la vacuna no se han estudiado en el contexto del polimorfismo genético.

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta afectada contra la hepatitis B y se debe considerar la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B según el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Los datos de inmunogenicidad en bebés expuestos al VIH (infectados y no infectados) mostraron que Hexaxim es inmunogénico en la población potencialmente inmunodeficiente de bebés expuestos al VIH, independientemente de cuál sea su estado con respecto al VIH al nacer. No se observaron inquietudes de seguridad específicas en esta población.

Precauciones de empleo

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como con todas las vacunas inyectables, la vacuna debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Después o, incluso, antes de la aplicación de cualquier vacuna puede ocurrir un síncope como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Se deben implementar procedimientos para prevenir caídas y lesiones, y para manejar el síncope.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, se puede observar una prueba en orina positiva entre 1 y 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar la infección por Hib durante este periodo.

Hexaxim contiene fenilalanina, potasio y sodio

Hexaxim contiene 85 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético raro en el que la fenilalanina se acumula porque el organismo no puede eliminarla correctamente.

Hexaxim contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “exenta de potasio” y “exenta de sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En estudios clínicos en individuos que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.

Se ha observado una reactogenicidad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

La seguridad de Hexaxim en niños mayores de 24 meses de edad, no ha sido estudiada en ensayos clínicos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



Tabla 1: Eventos adversos en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6$ °C)
	Raras	Hinchazón extensa de un miembro [†]

* Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

[†] Ver sección c

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de un miembro: Se han informado en niños reacciones extensas en el lugar de inyección (>50 mm), incluyendo hinchazón extensa de la extremidad que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las 24-72 horas posteriores a la vacunación y pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad y dolor en el lugar de inyección y remiten espontáneamente en el plazo de 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas que contengan tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras la 4^a dosis.

Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Hexaxim pero no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico
- Se ha notificado después de la vacunación con vacunas que contengan el antígeno de la hepatitis B neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple)
- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan Haemophilus influenzae tipo b. Si esta reacción se produce, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Hexaxim se puede administrar simultáneamente con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos, vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola (MMR), vacunas contra el rotavirus, vacuna conjugada contra el meningococo C o vacuna conjugada contra el meningococo del grupo A, C, W-135 e Y, ya que no se ha demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela por lo tanto estas vacunas no se deben administrar al mismo tiempo.

En caso de administración concomitante con otras vacunas, se deben administrar en lugares de inyección separados.

Hexaxim no debe mezclarse con otras vacunas u otros medicamentos administrados por vía parenteral.

No se han notificado interacciones clínicamente significativas con otros tratamientos o productos biológicos excepto en el caso de terapia inmunosupresiva.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20211124002

3.4.2.9 BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20211125862
Fecha : 29/06/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido (3,08mL) contiene Blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones Terapéuticas

Adultos:

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad. Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 4 de junio de 2021 allegado mediante radicado No.
- Información para prescribir versión 4 de junio de 2021

Nuevas indicaciones

Adultos:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional o en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA de células B de alto riesgo en la primera recaída.

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. Para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos: Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u> Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de recursos de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaída Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	Peso del Paciente
	Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos antes del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000 /microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 3 para la dosis diaria recomendada.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.



Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

Cambio de la bolsa IV

La bolsa intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Ver la sección Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.
 2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa al polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.
- No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.

- No agite.

4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.

- No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 a 5 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 4 para pacientes que pesan 45 kg o más.
- Tabla 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 4 y 5 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.

2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.

3. Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.

- Consulte la Tabla 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.
- Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).
- Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado.

4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso es compatible con la bomba de infusión.

5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.

6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.

7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)	5,5 mL

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL		
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL		
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
0,4 – 0,49	0,2 mL	1			
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m²/día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m²/día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
72 horas	15 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
			0,4 – 0,49	1,8 mL	1
96 horas	5 mcg/m²/día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
			0,4 – 0,49	0,78 mL	1
96 horas	15 mcg/m²/día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
			0,4 – 0,49	2,3 mL	1

Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y debe tener una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:

- Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, o
- Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o
- Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas

- Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto ni el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada. Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Recaída a CD19 Negativo

Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización.

Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.

Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anomalías inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311). La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado*	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepato biliarios									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2, MT103-211).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

2. Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

3. Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

4. Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

5. Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

6. Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblincatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblincatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblincatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblincatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Adultos:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación

Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. Para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos: Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u> Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de recursos de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaída Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	Peso del Paciente
	Mayor o Igual a 45 kg (<i>Dosis Fija</i>)	Menor a 45 kg (<i>dosis con base en la ASC</i>)
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (<i>no exceder 28 mcg/día</i>)

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos antes del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000 /microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 3 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 3. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precusores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.



Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

Cambio de la bolsa IV

La bolsa intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Ver la sección Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos.

Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.
2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



forma directa al polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.

- No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.

- No agite.

4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.

- No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 a 5 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 4 para pacientes que pesan 45 kg o más.
- Tabla 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 4 y 5 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.

2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.

3. Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.

- Consulte la Tabla 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.

- Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).

- Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado.

4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso es compatible con la bomba de infusión.

5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.

6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.

7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL		
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL		
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m²/día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m²/día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
72 horas	15 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
			0,4 – 0,49	1,8 mL	1
96 horas	5 mcg/m²/día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
			0,4 – 0,49	0,78 mL	1
96 horas	15 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
			0,4 – 0,49	2,3 mL	1

Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y debe tener una alarma.

- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.

- Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:

- Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, o
- Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o
- Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas

- Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.

- **Nota Importante:** No lave la línea de infusión de Blincyto ni el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada. Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.



Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Recaída a CD19 Negativo

Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización.

Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.

Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anomalías inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2, MT103-211).

LLA de Precusores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precusores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

2. Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

3. Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

4. Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

5. Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

6. Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión anti-blincatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos anti-blincatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-blincatumomab, la mayoría tuvo actividad

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.10. ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201158197 / 20211134479
Fecha : 09/07/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

Este medicamento es para uso por vía oral únicamente. No se debe inyectar ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Reproducción

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido Enterogermina, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de Enterogermina es seguro o no durante el embarazo. Enterogermina se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de Enterogermina en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de Enterogermina es seguro o no durante la lactancia. Enterogermina se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003532 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.15, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSI V3 LRC 12 Marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158197
- Información para Prescribir Versión CCSI V3 LRC 12 Marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158197

Nuevas indicaciones:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Tratamiento de la disbiosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INSERTO

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Nuevas precauciones y advertencias:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

INSERTO

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas.

Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Hable con un profesional de la salud antes de tomar ENTEROGERMINA®, si está inmunocomprometido (sistema inmunitario significativamente debilitado con una capacidad reducida para combatir infecciones) o está hospitalizado debido a una enfermedad grave.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos:

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

INSERTO

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos:

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

En pacientes inmunocomprometidos (aquellos con un sistema inmunitario significativamente debilitado y una capacidad reducida para combatir infecciones) o pacientes hospitalizados debido a una enfermedad grave que toman ENTEROGERMINA®, se puede encontrar *Bacillus clausii* en la sangre y puede provocar una infección sanguínea grave.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.4.2.15., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto la información adicional allegada tiene las mismas limitaciones metodológicas de la solicitud inicial. El estudio con mayor tamaño de muestra (3178 pacientes) es un estudio abierto, observacional sin grupo control que permite algunas conclusiones sobre seguridad pero no sobre eficacia; otros estudios son de reducido tamaño de muestra y desenlaces de discutible relevancia clínica. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de ampliación de indicación para incluir “*Coadyuvante en el manejo de la diarrea*”.

3.4.2.11. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) /5mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19952942
Radicado : 20201158203 / 20211135070
Fecha : 12/07/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 2000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, suspéndase este y consulte al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y, por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Precauciones para el uso:

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.
Mantener fuera del alcance de los niños.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003530 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.16, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Actualizada CCSI V3 LRC 12 marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158203
- Información para Prescribir Versión Actualizada CCSI V3 LRC 12 marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158203

Nuevas indicaciones:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

INSERTO

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

La disbacteriosis (disbiosis) hace referencia a la alteración en la microbiota intestinal, que puede estar asociada con disfunción o enfermedades tales como síndrome de intestino irritable y diarrea. Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Nuevas precauciones y advertencias:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.
Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Acta No. 17 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

INSERTO

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA, se debe a agregados de Bacillus clausii y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar. Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Hable con un profesional de la salud antes de tomar ENTEROGERMINA®, si está inmunocomprometido (sistema inmunitario significativamente debilitado con una capacidad reducida para combatir infecciones) o está hospitalizado debido a una enfermedad grave.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

INSERTO

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos:

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes inmunocomprometidos (aquellos con un sistema inmunitario significativamente debilitado y una capacidad reducida para combatir infecciones) o pacientes hospitalizados debido a una enfermedad grave que toman ENTEROGERMINA®, se puede encontrar *Bacillus clausii* en la sangre y puede provocar una infección sanguínea grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.4.2.16., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto la información adicional allegada tiene las mismas limitaciones metodológicas de la solicitud inicial. El estudio con mayor tamaño de muestra (3178 pacientes) es un estudio abierto, observacional sin grupo control que permite algunas conclusiones sobre seguridad pero no sobre eficacia; otros estudios son de reducido tamaño de muestra y desenlaces de discutible relevancia clínica. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de ampliación de indicación para incluir *“Coadyuvante en el manejo de la diarrea”*.

3.4.2.12. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201175310 / 20211136241
Fecha : 13/07/2021
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides,

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd despues del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005344 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.4.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 032021b fecha revisión 09-Jul-2021 allegado mediante radicado No. 20211136241
- Información para Prescribir versión 032021b fecha revisión 09-Jul-2021 allegado mediante radicado No. 20211136241

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Linfoma de Hodgkin Clásico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Colorrectal.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no reseccable o metastásico.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

Pacientes Pediátricos

Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los 1019 pacientes con melanoma resecao inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecao o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o CRC, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que dio respuesta satisfactoria a los requerimientos allegando datos con un mayor tiempo de seguimiento (48 semanas) del estudio KEYNOTE-177 con los que se confirma un incremento en la sobrevida libre de progresión y se observa una tendencia a una mayor sobrevida global, adicionalmente, la Sala encuentra que también hay una mejora en la evaluación de calidad de vida con respecto al régimen de quimioterapia. Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la indicación *“tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR)”* para pembrolizumab.

Posología:

Incluir la posología de cáncer de colon

La Sala recomienda retirar del ítem de posología lo siguiente:

“Pacientes Pediátricos: Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.”

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) para penbrolizumab.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Linfoma de Hodgkin Clásico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Colorrectal.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

*** Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuar permanentemente.**

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.**



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración



(rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)



Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o CRC, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. **MABTHERA ROCHE SOLUCION PARA INFUSION 10 MG/MLMABTHERA 500 mg/50mL MABTHERA 1400 mg/11.7mL**

Expediente : 226777 / 20010363 / 20064605
Radicado : 20211119128 / 20211119129 / 20211119130
Fecha : 21/06/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab
Cada 50 mL de solución contiene 500 mg de Rituximab
Cada 11.7 mL de solución contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión
Concentrado de solución para infusión
Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 226777

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación co quimioterapia a base de cvp. Mabthera en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia. Matbera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticopasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Para el expediente 20010363:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de cvp. Mabthera en asociación con mtx (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia. Mabthera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Para el expediente 20064605:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera S.C. está indicado para el tratamiento de:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Para los expedientes 226777 / 20010363:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Para el expediente 20064605:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

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
- Inserto versión CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante radicados No. 20211119128 / 20211119129 / 20211119130
- Información para prescribir versión CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante radicados No. 20211119128 / 20211119129 / 20211119130

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (i.v. o s.c.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Premedicación y medicación profiláctica

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes con AR o VAA deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía i.v., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de MabThera i.v.

En los pacientes con LNH o LLC, también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ) en pacientes adultos con VAA durante y después del tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo, según proceda, de acuerdo con las guías de práctica clínica locales.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación intravenosa

La formulación i.v. de MabThera no debe administrarse por vía s.c. (v. 4.2

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores

Las infusiones posteriores de MabThera i.v. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Formulación subcutánea

La formulación s.c. de MabThera no debe administrarse por vía i.v. (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

MabThera s.c. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera s.c. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera s.c. es preciso administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg s.c. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Dosis habitual

Linfoma no hodgkiniano de bajo grado o folicular

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación intravenosa
Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. (v. el subapartado Velocidad de infusión de la formulación intravenosa, más atrás) 1 vez por semana durante 4 semanas.

- Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. (R i.v) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R i.v. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R i.v. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

MabThera i.v. debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2.

La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezca una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a MabThera i.v. pueden recibir MabThera i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total). Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación s.c. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores (v. Subapartados Primera administración: formulación intravenosa y Administraciones posteriores: formulación subcutánea, más adelante).

Primera administración: formulación intravenosa

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (v. Subapartado Velocidad de infusión de la formulación intravenosa, más atrás).

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea

La dosis recomendada de MabThera s.c. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección s.c. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera i.v. en la semana 1 (1.ª semana con MabThera i.v. y luego 3 semanas con MabThera s.c.: 4 semanas en total).

- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera s.c. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera i.v. (R i.v.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección s.c. de MabThera (R s.c) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R i.v. con CVP + 7 ciclos de R s.c. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R i.v. con MCP + 7 ciclos de R s.c. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R i.v. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.

- Primer ciclo de R i.v. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R s.c. con CHVPinterferón (21 días/ciclo),

Retratamiento después de la recidiva

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que hayan respondido a MabThera i.v. o s.c. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección s.c. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R i.v., luego 3 semanas con R s.c.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, MabThera i.v. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera i.v. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores (v. los subapartados «Primera administración: formulación intravenosa» y «Administraciones posteriores: formulación subcutánea», más adelante).

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera s.c. 1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina).

Primera administración: formulación intravenosa

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c.

La dosis recomendada de MabThera s.c. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

Formulación intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. en combinación con quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo y pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento es de 375 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 del primer ciclo de tratamiento, seguidos por 500 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 de cada ciclo posterior, durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de MabThera i.v. (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Artritis reumatoide (AR):

Formulación intravenosa solamente

Un ciclo de MabThera i.v. consta de 2 infusiones i.v. de 1.000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1.000 mg en infusión i.v., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión i.v. de 1.000 mg. (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás)

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales, pero no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o MabThera, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Formulación intravenosa solamente

Inducción de la remisión

La dosis recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás) 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg i.v. al día durante 1-3 días, en combinación con MabThera i.v., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación, se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo.

Terapia de mantenimiento

Tras la inducción de la remisión con MabThera i.v., se iniciará la terapia de mantenimiento no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde la última infusión i.v. de MabThera. Tras la inducción de la remisión con otros inmunodepresores habituales, la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. debe iniciarse durante el periodo de 4 semanas que sigue a la remisión de la enfermedad.

Se administrarán dos infusiones i.v. de 500 mg de MabThera i.v. con un intervalo de dos semanas entre ellas, seguidas por una infusión i.v. de 500 mg en los meses 6, 12 y 18 y luego cada 6 meses en función de la evaluación clínica.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (>65 años).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia como lo allegado por el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inseto versión CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante radicados No. 20211119128 / 20211119129 / 20211119130
- Información para prescribir versión CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante radicados No. 20211119128 / 20211119129 / 20211119130

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (i.v. o s.c.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Premedicación y medicación profiláctica

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes con AR o VAA deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía i.v., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de MabThera i.v.

En los pacientes con LNH o LLC, también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ) en pacientes adultos con VAA durante y después del tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo, según proceda, de acuerdo con las guías de práctica clínica locales.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación intravenosa

La formulación i.v. de MabThera no debe administrarse por vía s.c. (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores

Las infusiones posteriores de MabThera i.v. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Formulación subcutánea

La formulación s.c. de MabThera no debe administrarse por vía i.v. (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

MabThera s.c. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera s.c. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera s.c. es preciso administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg s.c. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Dosis habitual

Linfoma no hodgkiniano de bajo grado o folicular

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. (v. el subapartado Velocidad de infusión de la formulación intravenosa, más atrás) 1 vez por semana durante 4 semanas.

- Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. (R i.v) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R i.v. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R i.v. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

MabThera i.v. debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2.

La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezca una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a MabThera i.v. pueden recibir MabThera i.v. en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total). Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación s.c. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores (v. Subapartados Primera administración: formulación intravenosa y Administraciones posteriores: formulación subcutánea, más adelante).

Primera administración: formulación intravenosa

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión i.v. en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal (v. Subapartado Velocidad de infusión de la formulación intravenosa, más atrás).

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea

La dosis recomendada de MabThera s.c. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección s.c. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera i.v. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera i.v. y luego 3 semanas con MabThera s.c.: 4 semanas en total).

- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera s.c. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera i.v. (R i.v.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección s.c. de MabThera (R s.c.) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R i.v. con CVP + 7 ciclos de R s.c. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R i.v. con MCP + 7 ciclos de R s.c. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R i.v. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.

- Primer ciclo de R i.v. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R s.c. con CHVPinterferón (21 días/ciclo),

Retratamiento después de la recidiva

Los pacientes que hayan respondido a MabThera i.v. o s.c. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección s.c. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R i.v., luego 3 semanas con R s.c.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, MabThera i.v. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera i.v. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2.

La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores (v. los subapartados «Primera administración: formulación intravenosa» y «Administraciones posteriores: formulación subcutánea», más adelante).

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera s.c. 1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina).

Primera administración: formulación intravenosa

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c.

La dosis recomendada de MabThera s.c. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

Formulación intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. en combinación con quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo y pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento es de 375 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 del primer ciclo de tratamiento, seguidos por 500 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 de cada ciclo posterior, durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de MabThera i.v. (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Artritis reumatoide (AR):

Formulación intravenosa solamente

Un ciclo de MabThera i.v. consta de 2 infusiones i.v. de 1.000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1.000 mg en infusión i.v., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión i.v. de 1.000 mg. (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás)

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales, pero no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o MabThera, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Formulación intravenosa solamente

Inducción de la remisión

La dosis recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás) 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg i.v. al día durante 1-3 días, en combinación con MabThera i.v., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación, se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo.

Terapia de mantenimiento

Tras la inducción de la remisión con MabThera i.v., se iniciará la terapia de mantenimiento no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde la última infusión i.v. de MabThera.

Tras la inducción de la remisión con otros inmunodepresores habituales, la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. debe iniciarse durante el periodo de 4 semanas que sigue a la remisión de la enfermedad.

Se administrarán dos infusiones i.v. de 500 mg de MabThera i.v. con un intervalo de dos semanas entre ellas, seguidas por una infusión i.v. de 500 mg en los meses 6, 12 y 18 y luego cada 6 meses en función de la evaluación clínica.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (>65 años).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS 34.0 Nov 2020 y la información para prescribir CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante radicados No. 20211119128 / 20211119129 / 20211119130.

3.5.2 GAZYVA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 1000 MG / VIAL 40 ML

Expediente : 20065694
Radicado : 20211125818
Fecha : 29/06/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada vial de 40 mL contiene 1000 mg de Obinutuzumab

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

-Leucemia linfocítica crónica

Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (llc) no tratada previamente.

- linfoma folicular

Gazyva® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio iii o iv, o enfermedad voluminosa en estadio ii (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ecog 0-1 que no han sido tratados previamente.

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (lf) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab o después del mismo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por ige) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Formato CDS 11.0Abr 2021 allegado mediante radicado No. 20211125818
- Información para prescribir versión Formato CDS 11.0Abr 2021 allegado mediante radicado No. 20211125818

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

GAZYVA se administrará en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario con experiencia. La infusión de GAZYVA no debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión se usará una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %

Profilaxis y premedicación para prevenir el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran masa tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta (>25 x 10⁹/l) o insuficiencia renal (CICr <70 ml/min) corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA según la práctica habitual. Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

En la tabla 1 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación, se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones i.v. de GAZYVA puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará no administrar la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir la administración.

Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. ^{1,2}	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones posteriores: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior o Pacientes con una cifra de linfocitos >25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide i.v. ¹	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona o bien 80 mg de metilprednisolona. No se debe usar la hidrocortisona, dado que no ha sido efectiva en lo que respecta a la reducción de las tasas de RRI.

² Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.

³ Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.

⁴ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Posología habitual

Leucemia linfocítica crónica (en combinación con clorambucilo)

Ciclo 1

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis: 100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. tabla 2).

Ciclos 2-6

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LLC

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Se administra a una velocidad de 25 mg/h durante 4 horas. No se debe aumentar la velocidad de infusión.
	Día 2 o bien Día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	
	Día 15	1000 mg	

Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
------------	-------	---------	---

¹ V. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para obtener información sobre la dosis de clorambucilo.

Dosis diferidas u omitidas (LLC)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo entre tratamientos previsto para GAZYVA debe mantenerse entre las dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados por vía i.v. tal como se indica en la tabla 3.

Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA debe administrarse con quimioterapia del siguiente modo:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina o, - Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA solo o,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA más quimioterapia seguirán recibiendo GAZYVA (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con un esquema terapéutico que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

GAZYVA debe administrarse en el ciclo 1 a la velocidad de infusión habitual. (v. tabla 3). Si el paciente no presenta RRI de grado ≥ 3 durante el ciclo 1, se puede administrar GAZYVA en una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) desde el ciclo 2 en adelante (v. tabla 4)

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LF

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
Mantenimiento de los pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	

Véase 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para más información sobre la dosis de bendamustina.

Tabla 4 Infusión breve. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con linfoma folicular

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
			Consúltese en la tabla 5 el tratamiento de las RRI que tienen lugar durante la infusión.
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	Si no se ha producido ninguna RRI de grado ≥ 3 durante el ciclo 1: 100 mg/h durante 30 minutos y después 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos.
Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si durante la infusión breve previa se ha producido una RRI de grado 1 o 2 con síntomas en curso o una RRI de grado 3, se administrará el obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual (v. tabla 3).

Dosis diferidas u omitidas (LF)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener el esquema posológico original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA.

Para el tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (incluidas las RRI), véanse la tabla 5, a continuación.

Tabla 5 Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	<ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. Cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI). Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2, 3 y 4). <ul style="list-style-type: none"> En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más. Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	<ul style="list-style-type: none"> Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas. Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión. Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). <ul style="list-style-type: none"> En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.

PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en menores de 18 años.

Uso en geriatría

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

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de GAZYVA en pacientes con un CICr <30 ml/min

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (por ejemplo, LLC y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). En este apartado, se presenta el perfil de seguridad observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC
- Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal
- Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA fueron las de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos.

En la tabla 6 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) e infrecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima (diferencia de $\geq 2\%$ en comparación con el correspondiente grupo comparativo) observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado).

Tabla 6 Reacciones adversas



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Dolor orofaríngeo	<1	9,6	Frecuente
Congestión nasal	0	7,4	Frecuente
Rinorrea	0	3,9	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0	7,4	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8	4,2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3,7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1	15,9	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1	13,5	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0	10,3	Muy frecuente
Dolor óseo	<1	5,3	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2,5	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1	14,3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6,2	Frecuente
Depresión	<1	4,7	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1	2,7	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,7	6,2	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1	2,1	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1	2,1	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Fibrilación auricular	1,1	2,6	Frecuente
Trastornos oculares			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2	2,1	Frecuente
Carcinoma basocelular	1,0	2,9	Frecuente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión‡	21,2	71,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8	50,7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2	15,4	Muy frecuente
Anemia	6,9	12,4	Muy frecuente
Leucopenia	8,7	12,5	Muy frecuente
Neutropenia febril	6,6	7,0	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,0	22,1	Muy frecuente
Sinusitis	1,0	12,3	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6	11,0	Muy frecuente
Neumonía	5,4	10,9	Muy frecuente
Infección urinaria	2,9	11,8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8,3	Frecuente
Rinofaringitis	<1	10,8	Muy frecuente
Faringitis	0	4,3	Frecuente
Herpes bucal	<1	6,3	Frecuente
Gripe	<1	5,2	Frecuente
Infección pulmonar	2,5	4,4	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4	20,3	Muy frecuente
Astenia	1,0	11,8	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	5,4	Frecuente
Fatiga	2,5	34,0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1	30,8	Muy frecuente

Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1	32,4	Muy frecuente
Diarrea	2,5	28,4	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,6	Frecuente
Hemorroides	<1	2,5	Frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6	Muy frecuente
Prurito	<1	10,6	Muy frecuente
Ecceema	0	2,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1	16,8	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo, y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de GAZYVA (20 % de los pacientes sufrieron RRI de grado 3-4). En general, el 7% de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la retirada de GAZYVA. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de las RRI —tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración—, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basan en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Linfoma no hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación. En los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA solo.

En total, el 4 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA.

En el estudio MO40597, diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones breves (aproximadamente 90 minutos) de GAZYVA después del ciclo 1 en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, la incidencia, la gravedad y los tipos de síntomas de las RRI fueron similares a los observados en pacientes que recibieron infusiones administradas a la velocidad de infusión habitual.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se registraron eventos de grado 3-5 en el 12 % y 14 %, respectivamente, y los eventos mortales se registraron en <1 % en ambos grupos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo).

Linfoma no hodgkiniano

En el grupo de GAZYVA más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación, con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA más quimioterapia (los eventos de grado 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue menor.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de. La incidencia total de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con GAZYVA más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grado 3-5 se registraron en el 12 % y el 4 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con GAZYVA.

Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA.

Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA, principalmente en el LNH.

Tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH de baja malignidad:

En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (20,3%), neutropenia (12,7%), infecciones respiratorias de vías altas (12,0%), diarrea (10,1%), bronquitis (9,5%), sinusitis (9,5%), náuseas (8,9%), fatiga (8,9%), reacciones relacionadas con la infusión (8,2%), infecciones urinarias (7,0%), rinofaringitis (7,0%), pirexia (7,0%), artralgia (6,3%), vómitos (5,7%), exantema (5,7%), neumonía (5,1%), disnea (5,1%) y dolor en extremidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(5,1%). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (10,8%), neutropenia febril (1,9%) y anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infección de vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con un 1,3%).

Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de GAZYVA se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia como lo solicita el interesado

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión Formato CDS 11.0Abr 2021 allegado mediante radicado No. 20211125818**
- **Información para prescribir versión Formato CDS 11.0Abr 2021 allegado mediante radicado No. 20211125818**

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

GAZYVA se administrará en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario con experiencia. La infusión de GAZYVA no debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión se usará una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %

Profilaxis y premedicación para prevenir el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran masa tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta (>25 x 10⁹/l) o insuficiencia renal (CICr <70 ml/min) corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA según la práctica habitual. Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

En la tabla 1 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación, se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones i.v. de GAZYVA puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará no administrar la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir la administración.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. ^{1,2}	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones posteriores: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior o Pacientes con una cifra de linfocitos >25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide i.v. ¹	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona o bien 80 mg de metilprednisolona.

No se debe usar la hidrocortisona, dado que no ha sido efectiva en lo que respecta a la reducción de las tasas de RRI.

² Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.

³ Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.

⁴ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Posología habitual

Leucemia linfocítica crónica (en combinación con clorambucilo)

Ciclo 1

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis: 100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. tabla 2).

Ciclos 2-6

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LLC

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Se administra a una velocidad de 25 mg/h durante 4 horas. No se debe aumentar la velocidad de infusión.
	Día 2 o bien Día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	
	Día 15	1000 mg	

Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
------------	-------	---------	--

¹ V. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para obtener información sobre la dosis de clorambucilo.

Dosis diferidas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo entre tratamientos previsto para GAZYVA debe mantenerse entre las dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados por vía i.v. tal como se indica en la tabla 3.

Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA debe administrarse con quimioterapia del siguiente modo:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina o, - Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA solo o,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA más quimioterapia seguirán

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibiendo GAZYVA (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con un esquema terapéutico que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

GAZYVA debe administrarse en el ciclo 1 a la velocidad de infusión habitual. (v. tabla 3). Si el paciente no presenta RRI de grado ≥ 3 durante el ciclo 1, se puede administrar GAZYVA en una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) desde el ciclo 2 en adelante (v. tabla 4)

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	
Mantenimiento de los pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Véase 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para más información sobre la dosis de bendamustina.

Tabla 4 Infusión breve. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con linfoma folicular



Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	Consúltese en la tabla 5 el tratamiento de las RRI que tienen lugar durante la infusión.
Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si no se ha producido ninguna RRI de grado ≥ 3 durante el ciclo 1: 100 mg/h durante 30 minutos y después 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos. Si durante la infusión breve previa se ha producido una RRI de grado 1 o 2 con síntomas en curso o una RRI de grado 3, se administrará el obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual (v. tabla 3).

Dosis diferidas u omitidas (LF)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener el esquema posológico original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA.

Para el tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (incluidas las RRI), véanse la tabla 5, a continuación.

Tabla 5 Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión



Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	<ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas.• Cuando hayan remitido los síntomas, se reanuda la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI).• Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2, 3 y 4).<ul style="list-style-type: none">◦ <u>En los pacientes con LLC</u> que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.• Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	<ul style="list-style-type: none">• Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas.• Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión.• Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3).<ul style="list-style-type: none">◦ <u>En los pacientes con LLC</u> que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.

PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en menores de 18 años.

Uso en geriatría

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

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de GAZYVA en pacientes con un $\text{ClCr} < 30$ ml/min

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (por ejemplo, LLC y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). En este apartado, se presenta el perfil de seguridad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC
- Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal
- Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA fueron las de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos.

En la tabla 6 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) e infrecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima (diferencia de $\geq 2\%$ en comparación con el correspondiente grupo comparativo) observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado).

Tabla 6 Reacciones adversas



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Dolor orofaríngeo	<1	9,6	Frecuente
Congestión nasal	0	7,4	Frecuente
Rinorrea	0	3,9	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0	7,4	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8	4,2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3,7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1	15,9	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1	13,5	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0	10,3	Muy frecuente
Dolor óseo	<1	5,3	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2,5	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1	14,3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6,2	Frecuente
Depresión	<1	4,7	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1	2,7	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,7	6,2	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1	2,1	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1	2,1	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Fibrilación auricular	1,1	2,6	Frecuente
Trastornos oculares			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2	2,1	Frecuente
Carcinoma basocelular	1,0	2,9	Frecuente

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión‡	21,2	71,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8	50,7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2	15,4	Muy frecuente
Anemia	6,9	12,4	Muy frecuente
Leucopenia	8,7	12,5	Muy frecuente
Neutropenia febril	6,6	7,0	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,0	22,1	Muy frecuente
Sinusitis	1,0	12,3	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6	11,0	Muy frecuente
Neumonía	5,4	10,9	Muy frecuente
Infección urinaria	2,9	11,8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8,3	Frecuente
Rinofaringitis	<1	10,8	Muy frecuente
Faringitis	0	4,3	Frecuente
Herpes bucal	<1	6,3	Frecuente
Gripe	<1	5,2	Frecuente
Infección pulmonar	2,5	4,4	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4	20,3	Muy frecuente
Astenia	1,0	11,8	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	5,4	Frecuente
Fatiga	2,5	34,0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1	30,8	Muy frecuente

Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1	32,4	Muy frecuente
Diarrea	2,5	28,4	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,6	Frecuente
Hemorroides	<1	2,5	Frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6	Muy frecuente
Prurito	<1	10,6	Muy frecuente
Ecceema	0	2,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1	16,8	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo, y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de GAZYVA (20 % de los pacientes sufrieron RRI de grado 3-4). En general, el 7% de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la retirada de GAZYVA. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de las RRI —tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración—, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basan en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Linfoma no hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación. En los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA solo.

En total, el 4 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA.

En el estudio MO40597, diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones breves (aproximadamente 90 minutos) de GAZYVA después del ciclo 1 en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, la incidencia, la gravedad y los tipos de síntomas de las RRI fueron similares a los observados en pacientes que recibieron infusiones administradas a la velocidad de infusión habitual.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se registraron eventos de grado 3-5 en el 12 % y 14 %, respectivamente, y los eventos mortales se registraron en <1 % en ambos grupos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el



grupo de GAZYVA más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo.

Linfoma no hodgkiniano

En el grupo de GAZYVA más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación, con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA más quimioterapia (los eventos de grado 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue menor.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de. La incidencia total de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con GAZYVA más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grado 3-5 se registraron en el 12 % y el 4 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con GAZYVA.

Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA.

Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA, principalmente en el LNH.

Tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH de baja malignidad:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (20,3%), neutropenia (12,7%), infecciones respiratorias de vías altas (12,0%), diarrea (10,1%), bronquitis (9,5%), sinusitis (9,5%), náuseas (8,9%), fatiga (8,9%), reacciones relacionadas con la infusión (8,2%), infecciones urinarias (7,0%), rinofaringitis (7,0%), pirexia (7,0%), artralgia (6,3%), vómitos (5,7%), exantema (5,7%), neumonía (5,1%), disnea (5,1%) y dolor en extremidad (5,1%). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (10,8%), neutropenia febril (1,9%) y anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infección de vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con un 1,3%).

Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de GAZYVA se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Formato CDS 11.0Abr 2021 y la información para prescribir versión Formato CDS 11.0Abr 2021 allegado mediante radicado No. 20211125818.

3.5.3 PLEGRIDY® 63mcg

Expediente : 20107671
Radicado : 20211132381
Fecha : 08/07/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 63 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: - hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes. - inicio del tratamiento durante el embarazo. - pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Daño hepático

Depresión

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones en el área de la inyección

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios
Microangiopatía trombótica
Anomalías de laboratorio
Crisis epilépticas
Enfermedad cardíaca
Inmunogenicidad
Insuficiencia hepática
Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de plegridy®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

Depresión

Plegridy® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con plegridy®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido plegridy®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con plegridy® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después de que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con plegridy®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (gesfc), enfermedad con cambios mínimos (ecm), glomerulonefritis membranoproliferativa (gnmp) y glomerulopatía membranosa (gnm) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con plegridy®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (mat)

Se han notificado casos de mat, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) o síndrome urémico hemolítico (suh), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de mat incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (ldh) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de mat, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, ldh en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica mat, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente plegridy®.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [asat], alanina aminotransferasa [alat]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con plegridy® y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Plegridy® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre plegridy® (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron plegridy® en el estudio advance. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para plegridy®. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con plegridy® sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de peg de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de peg de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (rm) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia hepática grave los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva tienen que utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Si la paciente queda embarazada o planea embarazarse mientras esté tomando plegridy®, se le deberá informar los riesgos potenciales, y la discontinuación del tratamiento deberá considerarse. En las pacientes con una tasa alta de recaída antes de inicio del tratamiento, el riesgo de una recaída grave después de la discontinuación de plegridy® en caso de embarazo debe ser ponderado contra un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Existe poca información sobre el uso de plegridy® en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento con plegridy® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento con plegridy®.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 1 de Mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211132381
- Información para prescribir versión 6 de Mayo de 2021. allegado mediante radicado No. 20211132381

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subcutáneas que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Necrosis en el sitio de la inyección	Raro
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamil-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1 %) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos (<1%) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvicolombia@biogen.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, como lo solicita el interesado

- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 1 de Mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211132381**
- **Información para prescribir versión 6 de Mayo de 2021. allegado mediante radicado No. 20211132381**

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- **Daño hepático**
- **Depresión**
- **Reacciones de hipersensibilidad**
- **Reacciones en el área de la inyección**
- **Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica**
- **Trastornos renales y urinarios**
- **Microangiopatía trombótica**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad pseudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad pseudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar [†]	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia [§]	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	
	Dolor	Frecuente
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

[†] Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

[§] Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente ($<1\%$) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($<1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($< 3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos ($<1\%$) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo ($<1\%$ en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con $>10\%$ de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 de Mayo de 2021 y la información para prescribir versión 6 de Mayo de 2021 allegados mediante radicado No. 20211132381

3.5.4 TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 216963
Radicado : 20201145466 / 20211136201
Fecha : 13/07/2021
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 1ml contiene:
720 unidades Elisa de Antígeno del virus de la Hepatitis A (cepa hm175) y
20 mcg de Antígeno superficial del virus Hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del ADNr

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008069 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.5.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201145466
- Información para prescribir GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201145466

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos y adolescentes, (0, 1 y 6 meses).

Se dispone de datos a largo plazo de persistencia de anticuerpos después de la vacunación con Twinrix (0, 6 meses), de hasta 10 años en individuos de 1 a 11 años de edad al momento de la primovacuna, y de hasta 15 años en individuos de 12 a 15 años de edad al momento de la primovacuna.

Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Hepatitis B

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Método de administración

Twinrix debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar Twinrix por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: mayor o igual que 1/10

Frecuentes: mayor o igual que 1/100 y menor a 1/10

No frecuentes: mayor o igual que 1/1000 y menor a 1/100

Raras: mayor o igual que 1/10000 y menor a 1/1000

Muy raras: menor a 1/10000

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	No frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	No frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	No frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	No frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B Twinrix (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

• Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Acta No. 17 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con Twinrix según el cronograma de 2 dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.5.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora analizó la respuesta la Sala no encuentra satisfactorio los argumentos esbozados dado que no ve razonable que el interesado tenga una presentación para la población pediátrica con la mitad de la concentración de los principios activos del producto *TWINRIX suspensión inyectable* en otros países de referencia, mientras que para Colombia insiste en mantener la presentación que es más apropiada para la población adulta. Por consiguiente, la Sala recomienda negar la solicitud del interesado en el sentido de ampliar el grupo etario para la presentación del producto de la referencia.

3.5.5. VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
 Radicado : 20211138595
 Fecha : 15/07/2021
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 120 mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brolucizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión 2021-PSB/GLC-1225-e de 2 de Julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211138595
- Información para prescribir versión 2021-PSB/GLC-1225-e de 2 de Julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211138595
- Declaración sucinta versión 2021-PSB/GLC-1225-e de 2 de Julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211138595

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral).

El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS); sin embargo, el intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 8 semanas (2 meses).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Endoftalmitis, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq.

Con el uso de Vsiqq se han descrito vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, normalmente en presencia de inflamación intraocular.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a la mayor brevedad cualquier síntoma indicativo de los eventos mencionados arriba.

En un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con DMAEn que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 4 semanas presentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluso de vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana que los pacientes que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 8 o 12 semanas en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER). El intervalo entre dos dosis de Vsiqq durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF. También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir la siguiente información así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Beovu debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Población destinataria general

La dosis recomendada es 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solución) administrada en forma de inyección intravítrea cada 4 semanas (mensual) para las 3 primeras dosis.

Después, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 16 semanas (4 meses) después de iniciar el tratamiento.

En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses).

En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses). El médico puede seguir individualizando los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad.

Se debe interrumpir el tratamiento con Beovu si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Brolucizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Beovu es únicamente para vía intravítrea.

Se debe inspeccionar visualmente la solución inyectable antes de la administración. El procedimiento de inyección intravítrea deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente). En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril. Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aguja para inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente se debe liberar lentamente el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto. Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

Jeringa precargada

La jeringa precargada es para un solo uso. Cada jeringa precargada se debe usar exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

Como la jeringa precargada contiene más volumen (0,165 ml) que el de la dosis recomendada (0,05 ml), se debe expulsar el exceso de volumen de la jeringa precargada antes de la administración.

Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, se debe presionar lentamente el émbolo hasta que el borde inferior de la cúpula que forma el extremo del tapón de goma quede alineado con la marca de dosis de 0,05 ml (equivalente a 50 µl, es decir, 6 mg de brolocizumab).

Vial

El vial es para un solo uso. Cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

Como el vial contiene más volumen (0,23 ml) que el de la dosis recomendada (0,05 ml), se debe expulsar el exceso de volumen del vial antes de la administración.

Si se inyecta todo el volumen del vial puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, el aire se debe expulsar cuidadosamente de la jeringa y la dosis se debe ajustar con la marca de 0,05 ml (equivalente a 50 µl, es decir, 6 mg de brolocizumab).

Para las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración,

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Beovu, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática y desprendimiento de retina (ver sección 4.8). Siempre que se administre Beovu se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas.

La vasculitis retiniana y/o la oclusión vascular retiniana, habitualmente en presencia de inflamación intraocular, se han observado con el uso de Beovu (ver secciones 4.3 y 4.8). En pacientes que desarrollen estos acontecimientos, se debe interrumpir el tratamiento con Beovu y los acontecimientos se deben tratar de inmediato.

Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos siguientes a la inyección intravítrea con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo brolucizumab (ver sección 4.8). Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Beovu cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de brolucizumab administrado en ambos ojos simultáneamente.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe la posibilidad de inmunogenicidad con brolucizumab (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico en caso de aparición de síntomas tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz (ver sección 4.8).

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Beovu con otros medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Brolucizumab no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Aplazamiento del tratamiento

En tratamientos anti-VEGF intravítreos, la dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:
una disminución en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
una rotura retiniana;
una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión;
cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevado. Cuando se inicie la terapia con brolocizumab se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadios 3 o 4.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF y existe un riesgo teórico de que estos puedan relacionarse con la inhibición de VEGF.

Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con DMAE con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 3 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten dichos pacientes.

Contenido de sodio

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron agudeza visual reducida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y partículas flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas más graves fueron ceguera (0,8%), endoftalmitis (0,7%), oclusión arterial retiniana (0,8%) y desprendimiento de retina (0,7%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (tabla 1) se muestran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencias para cada reacción adversa se basa de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia postcomercialización



Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad (incluye urticaria, erupción, prurito, eritema)	Frecuentes
Trastornos oculares	
Agudeza visual reducida	Frecuentes
Hemorragia retiniana	Frecuentes
Uveítis	Frecuentes
Iritis	Frecuentes
Desprendimiento de vítreo	Frecuentes
Desgarro retiniano	Frecuentes
Catarata	Frecuentes
Hemorragia conjuntival	Frecuentes
Partículas flotantes en el vítreo	Frecuentes
Dolor ocular	Frecuentes
Presión intraocular elevada	Frecuentes
Conjuntivitis	Frecuentes
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano	Frecuentes
Visión borrosa	Frecuentes
Abrasión corneal	Frecuentes
Queratitis punctata	Frecuentes
Ceguera	Poco frecuentes
Endoftalmitis	Poco frecuentes
Oclusión arterial retiniana	Poco frecuentes
Desprendimiento de retina	Poco frecuentes
Hiperemia conjuntival	Poco frecuentes
Lagrimo aumentado	Poco frecuentes
Sensación anormal en el ojo	Poco frecuentes
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano	Poco frecuentes
Vitritis	Poco frecuentes
Inflamación de la cámara anterior	Poco frecuentes
Iridociclitis	Poco frecuentes
Destellos de la cámara anterior	Poco frecuentes
Edema corneal	Poco frecuentes
Hemorragia vítrea	Poco frecuentes
Oclusión vascular retiniana	Frecuencia no conocida
Vasculitis retiniana	Frecuencia no conocida

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Beovu. Después de administrar Beovu durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos emergentes contra el tratamiento de brolocizumab en el 23-25% de los pacientes. Entre los pacientes con anticuerpos emergentes del tratamiento, se observó un mayor número de reacciones adversas de inflamación intraocular. Hasta el momento no se conoce la importancia clínica de los anticuerpos antibrolocizumábicos con respecto a la seguridad. Los anticuerpos antibrolocizumab no se relacionaron con un impacto en la eficacia clínica.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la clase de producto

Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluidos accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos con brolocizumab en pacientes con DMAE. No hubo diferencias notablemente importantes entre los grupos tratados con brolocizumab y el comparador.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con brolocizumab y hasta al menos un mes después de la última dosis tras finalizar el tratamiento con brolocizumab.

Embarazo

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

Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja, no se debe usar brolocizumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si brolocizumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. No se recomienda utilizar brolocizumab durante la lactancia ni se debe iniciar la lactancia durante al menos un mes después de la última dosis tras finalizar el tratamiento con brolocizumab. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brolocizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios de la función reproductora o la fertilidad. Se ha demostrado que la inhibición del VEGF afecta el desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fertilidad. Debido al mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF, existe un riesgo potencial para la reproducción en la mujer y para el desarrollo embrionario fetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Beovu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a las posibles alteraciones visuales transitorias tras la inyección intravítrea y de la exploración oftalmológica asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobredosis

La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto, la información para prescribir y la declaración sucinta al presente concepto.

3.5.6. VIMIZIM® 1mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20077347
Radicado : 20201192525 / 20211139844
Fecha : 16/07/2021
Interesado : BioMarin Colombia Ltda.

Composición:

Cada vial por 5 mL contiene 5 mg de Elosulfasa Alfa

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Vimizim está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis iv tipo a (mps iva, síndrome de morquio tipo a).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007138 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.5.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 092020 v3 allegado mediante radicado No. 20201192525
- Información para prescribir versión 092020 v3 allegado mediante radicado No. 20201192525

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas. La administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado para manejar urgencias médicas, puede ser una opción para los pacientes que toleran bien sus infusiones.

Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión (consulte la sección 6.2 Instrucciones para la dilución y la administración). La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas*

Peso del paciente (kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de Infusión Inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)	Paso 3 30-45 minutos (mL/h)	Paso 4 45-60 minutos (mL/h)	Paso 5 60-75 minutos (mL/h)	Paso 6 75-90 minutos (mL/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

Para conocer las instrucciones para la dilución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.2 Manipulación y uso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.5.3., 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 dosificación / grupo etario**
- **Inserto versión 092020 v3 allegado mediante radicado No. 20201192525**
- **Información para prescribir versión 092020 v3 allegado mediante radicado No. 20201192525**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas. La administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado para manejar urgencias médicas, puede ser una opción para los pacientes que toleran bien sus infusiones.

Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión (consulte la sección 6.2 Instrucciones para la dilución y la administración). La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 092020 v3 y la información para prescribir versión 092020 v3 allegados mediante radicado No. 20201192525.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. VPRIV®

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20025866
Radicado : 20211108137 / 20211115093
Fecha : 3/06/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Después de la reconstitución, un mL de la solución contiene 100 U de Velaglucerasa alfa.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión.

Indicaciones:

VPRIV (Velaglucerasa alfa inyectable) es una enzima hidrolítica lisosómica específica para glucocerobrosido, indicada para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de gaucher tipo 1.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidos síntomas concordantes con anafilaxia, en pacientes de estudios clínicos y en la experiencia posterior al mercadeo. Igual que sucede con cualquier producto medicinal de origen proteínico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad son posibles. En consecuencia, cuando se administra la velaglucerasa alfa debe contarse con la inmediata disponibilidad de soporte médico adecuado. Si sobreviene una reacción grave deberán observarse los estándares médicos actuales para los tratamientos de emergencia.

El tratamiento deberá abordarse con precaución en los pacientes que hayan experimentado síntomas de hipersensibilidad con otras terapias de reemplazo enzimático.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión fue leve. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. En pacientes nunca antes tratados, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión tuvo lugar durante los primeros 6 meses de tratamiento. En la experiencia posterior al mercadeo se ha informado de otras reacciones relacionadas con la infusión como molestias torácicas, disnea o prurito o visión borrosa.

El manejo de las reacciones relacionadas con la infusión debe basarse en la gravedad de la reacción, e incluir la disminución de la velocidad de infusión, el tratamiento con productos medicinales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o la detención y reanudación del tratamiento con un aumento del tiempo de infusión.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir las reacciones posteriores en aquellos casos en los cuales se requirió tratamiento sintomático.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los estudios clínicos los pacientes no fueron premedicados de forma habitual antes de la infusión de velaglucerasa alfa.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos pueden desempeñar un papel en las reacciones relacionadas con la infusión observadas con el uso de la velaglucerasa alfa. Para evaluar más a fondo la relación, en casos de reacciones graves relacionadas con la infusión y en casos de falta o pérdida del efecto se deberá someter a los pacientes a pruebas de detección de anticuerpos, cuyos resultados deberán comunicarse a la compañía.

En los estudios clínicos, uno de los 94 pacientes (1%) desarrolló anticuerpos tipo IgG contra la velaglucerasa alfa. En este único evento, en un ensayo in vitro se determinó que los anticuerpos eran neutralizantes. Para este paciente no se informó de ninguna reacción relacionada con la infusión. Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos tipo IgE contra la velaglucerasa alfa.

Sodio

Este medicamento contiene 12,15 mg de sodio por vial. Este hecho deberá ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con cantidades controladas de sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Las pacientes aquejadas por la enfermedad de Gaucher que quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de exacerbación de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es preciso evaluar los riesgos y beneficios para cada embarazo. Se requiere un monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización de la terapia.

Embarazo

No hay datos o son muy limitados con respecto al uso de la velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Debería tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia

No hay datos provenientes de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la velaglucerasa alfa se excreta por la leche materna. Dado que muchas sustancias activas se excretan por la leche materna, se deberá tener precaución cuando el medicamento se prescribe a mujeres que amamantan.

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran evidencias de deterioro de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es nula o insignificante.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los cuales se les administró velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro pacientes nunca antes habían recibido TRE, y 40 se cambiaron de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad en el momento del primer tratamiento con VPRIV, y eran 46 hombres y 48 mujeres.

Las reacciones adversas más graves informadas en los pacientes de los estudios clínicos fueron las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. La única reacción adversa que ocasionó la interrupción del tratamiento fue una reacción relacionada con la infusión.

Las reacciones adversas informadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 aparecen en la Tabla 1. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia, de acuerdo con las convenciones del MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente (mayor o igual que $1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones medicamentosas adversas derivadas de los informes posteriores al mercadeo diferentes de los ensayos clínicos intervencionistas aparecen en cursiva.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1



Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos		
Trastornos oculares			visión borrosa
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		disnea	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor	vómitos
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal / dolor abdominal alto	náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria, prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda		
Trastornos generales problemas del sitio de administración	reacción relacionada con la infusión, astenia/fatiga, anorexia/aumento de la temperatura corporal	molestias torácicas	
Investigaciones		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Vómitos

En algunos casos los vómitos pueden ser graves (notificados durante la experiencia poscomercialización).

Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV en los estudios clínicos en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en los pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos en los que participaron pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar cualquier sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su licencia. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud únicamente para aquellos pacientes que hayan recibido como mínimo tres infusiones y las hayan tolerado bien.

Posología

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas. Pueden hacerse ajustes a la dosis de forma individual, con base en el logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluado dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg. Los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiarse a VPRIV, a las mismas dosis y frecuencia.

Poblaciones especiales Insuficiencia renal o hepática

Con base en el conocimiento actual de la farmacocinética y la farmacodinamia de la velaglucerasa alfa, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes que tienen deterioro de la función renal o hepática.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo intervalo de dosificación (15 a 60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.

Niños

Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se les administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del intervalo de edad pediátrica y de adolescencia (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia en niños y adultos fueron similares.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 6 con fecha de revisión de julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211108137
- Información para Prescribir versión 6 con fecha de revisión de julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211108137
- Declaración sucinta versión 3 con fecha de revisión de julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211108137

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.6.2. PRIVIGEN 10% (5G/50 ML)

Expediente : 20014504
Radicado : 20211108727
Fecha : 3/06/2021
Interesado : Csl Behring AG

Composición:

Un ml contiene 100 mg de Inmunoglobulina humana normal (pureza de al menos 98% IgG)

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento reconstitutivo en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.

*PSAF = incapacidad de acumular al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico: ver sección 4.2.).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también sección 4.4).

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada que se indica debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.
- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Privigen a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

- Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.



Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

- Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente los anticuerpos de los grupos sanguíneos A y B (isoaglutininas A y B). Los datos clínicos con Privigen producido con la etapa IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

- Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV. El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

- Tromboembolia

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

- Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

- Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

- Interferencia con las pruebas serológicas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

- Agentes transmisibles

Privigen se produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

- Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

- Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos, en cuanto a su uso en el embarazo en los seres humanos; por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a las embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. Los productos de IgIV han mostrado que atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios experimentales realizados en animales sobre el excipiente L-prolina no encontraron toxicidad directa o indirecta que afectase al embarazo ni al desarrollo embrionario o fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Privigen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, p.ej. mareos. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas remitan antes de conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV (ver sección 4.4).

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

- Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^B , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

[¶] La frecuencia se calcula en base a los estudios completados antes de la implementación de la etapa de reducción de isoaglutininas por cromatografía de inmutofinidad (IAC) en la fabricación de Privigen. En un estudio de seguridad posautorización (PASS): "El uso de Privigen y la anemia hemolítica en adultos y niños y el perfil de seguridad de Privigen en niños con PDIC – Un estudio de cohorte observacional basado en hospitales en los EE.UU.", que evaluó los datos de 7.759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica después de la IAC versus 9.439 pacientes que recibieron Privigen identificando 47 casos de anemia hemolítica antes de la IAC (valor

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



basal), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89% en la tasa general de anemia hemolítica probable basada en una tasa de incidencia de 0,11 ajustado para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación de uso de Privigen (valor p unilateral <0,01). Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante los códigos de alta hospitalaria de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 o CIE-10 específicos para la anemia hemolítica. Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada mediante los códigos de alta de la CIE-9 o la CIE-10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el estudio de la anemia hemolítica.

- Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos. Ver la sección 4.4 para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitorización.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

- Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirubeola, antiparotiditis, y antivaricela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

- Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

- Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Vía de administración: Vía intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

- Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

- Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

- Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

- Enfermedad de Kawasaki



Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrado durante 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

*La dosis está basada en la dosis usada en los estudios clínicos realizados con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

- Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

- Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

- Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211108727
- Información para Prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211108727
- Declaración sucinta Basada en CCDSV7.0_CCDSV8.0 allegado mediante radicado No. 20211108727

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.

3.6.3. ELAPRASE ®

Expediente : 20020363
Radicado : 20211111823
Fecha : 9/06/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 2 mg de Idursulfasa.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión (concentrado estéril).

Indicaciones:

Elaprased está indicado para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Declaración Local:

Advertencias: Riesgo de anafilaxia. Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante la infusión de ELAPRASE en algunos pacientes. Por tanto, los servicios de atención médica correspondientes deberán estar inmediatamente disponibles mientras se administra el ELAPRASE. También se han observado reacciones anafilácticas bifásicas después de la administración de ELAPRASE y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes que tienen compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden estar en riesgo de sufrir una exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren más supervisión.

Reacciones relacionadas con la infusión

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones asociadas con la infusión. Durante los estudios clínicos, las reacciones asociadas con la infusión más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento facial. Las reacciones asociadas con la infusión fueron tratadas o atenuadas reduciendo la velocidad de la infusión, interrumpiendo la infusión, o mediante la administración de medicamentos, como antihistamínicos, antipiréticos, corticosteroides en dosis bajas (prednisona y metilprednisolona) o nebulización con beta-agonistas. Durante los estudios clínicos ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de una reacción a la infusión.

Se debe tener especial precaución cuando se administra una infusión a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, y se les perfundirá en un entorno clínico apropiado. Se deberán tomar precauciones en el manejo y tratamiento de dichos pacientes, limitando o monitorizando cuidadosamente el uso de antihistamínicos y otros medicamentos sedantes. En algunos casos puede ser necesaria la aplicación de presión positiva en las vías aéreas. Se debe considerar una demora en la infusión en los pacientes que presentan una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la infusión, para el caso en el que se produzca una reacción asociada con la infusión.

Reacciones anafilactoides/anafilácticas

En algunos pacientes tratados con Elaprased se han observado reacciones anafilactoides/anafilácticas, que tienen el potencial de poner en peligro la vida en algunos pacientes tratados con Elaprased, hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento. Se han observado síntomas y signos de reacciones anafilactoides/anafilácticas de aparición tardía inclusive hasta 24 horas después de una reacción inicial. Si se produce una reacción anafilactoides/anafiláctica se debe suspender de inmediato la infusión, y se iniciarán el tratamiento y la observación pertinentes. Se deben considerar los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides/anafilácticas graves o refractarias pueden requerir una monitorización clínica prolongada. Se debe tratar con precaución a los pacientes a los que se les vuelva a administrar Elaprased y que previamente hayan presentado reacciones anafilactoides/anafilácticas; durante las perfusiones se debe contar con personal debidamente capacitado y con equipos para resucitación de emergencia (incluyendo

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



epinefrina). La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la reintroducción del fármaco, si dicha hipersensibilidad fuera controlable.

Pacientes con genotipo de delección completa/gran reordenamiento

Los pacientes pediátricos con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una probabilidad elevada de desarrollar anticuerpos, incluidos anticuerpos neutralizantes, en respuesta a la exposición a Elaprase. Los pacientes con este genotipo tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión, y tienden a mostrar una respuesta amortiguada, en términos de disminución en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos, tamaño del hígado y volumen del bazo, en comparación con los pacientes con el genotipo de mutación con cambio de sentido. El manejo de los pacientes deberá decidirse en función del caso individual.

Sodio:

Este medicamento contiene 11.1 mg de sodio por vial, equivalente a 0,6 % de la ingesta diaria máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado en la historia clínica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idursulfasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elaprase durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la idursulfasa se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que idursulfasa se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas macho no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de Elaprase en el estudio TKT024 de fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la infusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la administración de un total de 1580 infusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la infusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 infusiones. Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la infusión durante el transcurso de una misma infusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la infusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la infusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria y eritema), pirexia, rubefacción, sibilancias, disnea, cefalea, vómitos dolor abdominal, náuseas, y dolor torácico. La frecuencia de las reacciones asociadas con la infusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas; la información se presenta clasificada por órganos y sistemas y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas comunicadas exclusivamente en el periodo postcomercialización, con categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos y experiencia postmercado en pacientes tratados con Elaprase

Clasificación órganos del sistema	Reacción adversa (Término preferido)			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
				Reacción anafilactoide/anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo, temblores		
Trastornos cardiacos				
		Cianosis, taquicardia, arritmia,		
Trastornos vasculares				
	Rubefacción	Hipertensión, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				



	Sibilancia, disnea	Hipoxia, broncoespasmo, tos	Taquipnea,	
Trastornos gastrointestinales				
	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos	Lengua hinchada, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Urticaria, prurito, eritema			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
		Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Pirexia, dolor torácico	Hinchazón en la zona de infusión, edema facial, edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
	Reacción asociada a una infusión			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A través de los estudios, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias infusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave ocurrió durante la infusión en un paciente con una enfermedad respiratoria febril y con hipoxia asociada, lo que provocó una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos grave, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la infusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las infusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de infusión y la administración de medicamentos pre-infusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron extra sístoles ventriculares y embolia pulmonar durante el estudio.

Se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas en informes postcomercialización.

Los pacientes con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión.

Inmunogenicidad

En los cuatro estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 y TKT024EXT), 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el análisis post-hoc de datos de inmunogenicidad de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63) de los pacientes tratados con una dosis semanal de 0,5 mg/kg de Elaprasedio tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprasedio, y el 37% (23/63) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas. Un 21% (13/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y un 13% (8/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio.

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7,5 años de edad. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19 de 28) de los pacientes tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprasedio, y el 57,1% (16 de 28) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio. El 54% de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y la mitad de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio.

Todos los pacientes con el genotipo de delección total/gran reordenamiento desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) además dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres ocasiones consecutivas. Todos los pacientes con el genotipo de mutación del marco de lectura/sitio de empalme desarrollaron anticuerpos, y 4/6 también dieron resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido.

Población pediátrica

Las reacciones adversas comunicadas en la población pediátrica fueron, por lo general, similares a las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprasedio. Basándonos en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Elaprasedio debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Posología

Elaprasedio se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante infusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la infusión.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede contemplarse administrar la infusión de Elaprase en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las perfusiones. Las perfusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes pediátricos

La dosis para niños y adolescentes es 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 5 allegado mediante radicado No. 20211111823
- Información para Prescribir versión 5 allegado mediante radicado No. 20211111823
- Declaración sucinta versión 4 allegado mediante radicado No. 20211111823

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.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR) se requiere que informe si los pacientes colombianos serán incluidos en la actividad adicional de farmacovigilancia, que consiste en un estudio multicéntrico a largo plazo de pacientes con síndrome de Hunter, de ser así, allegar el protocolo y los formatos que se aplicarán en Colombia para la recolección de los datos.

3.6.4. ADYNOVATE® 1000 IU / VIAL ADYNOVATE® 2000 IU / VIAL ADYNOVATE® 250 IU / VIAL ADYNOVATE® 500 IU / VIAL

Expediente : 20107760 / 20107757 / 20107763 / 20107761
Radicado : 20211120162 / 20211120206 / 20211134478 / 20211135022
Fecha : 21/06/2021 // 09/07/2021 // 12/07/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Cada vial contiene 2000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Cada vial contiene 500 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate®, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. Manejo perioperatorio. Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate® está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate®, a la molécula original (Advate®), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate® (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con Adynovate®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluida la molécula de origen, ADVATE. Los signos incipientes de las reacciones de hipersensibilidad que pueden avanzar hasta la anafilaxis pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento apropiado si se presentan reacciones de hipersensibilidad.

Anticuerpos neutralizantes

Puede haber formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII después de la administración del Adynovate®. Monitoree a los pacientes con regularidad para detectar los inhibidores del factor VIII mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mide la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se espera, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.

Pruebas de laboratorio para el monitoreo

Monitoree la actividad plasmática del factor VIII con un ensayo validado de coagulación de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII. Monitoree la aparición de los inhibidores del factor VIII. Realice el ensayo de inhibición de Bethesda para determinar la presencia del inhibidor del factor VIII.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de Adynovate®, utilice las Unidades de Bethesda (UB) para determinar los niveles del inhibidor.

Reacciones adversas:

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas mas frecuentes ($\leq 1\%$ de sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náuseas.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del Adynovate® fue evaluada en 237 pacientes tratados previamente (PTP) y 6 pacientes no tratados previamente (PNTP) con Hemofilia A grave (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de Adynovate® en 3 estudios multicéntricos, prospectivos a rótulo abierto ya terminados y en 4 estudios clínicos aún en curso. La mediana de la duración de la participación por sujeto fue de 401 (mín.-máx.: 3-1034) días y la mediana del número de días de exposición al Adynovate® por sujeto fue de 111 (mín.-máx.: 1-322). La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas con ADYNOVATE

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Término preferido del MedDRA	Número de sujetos N (%) (N=243)	Tasa de EA por 100 infusiones (N=30.864)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1 (0,4%)	0,003
	Náuseas	2 (0,8%)	0,006
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	1 (0,4%)	0,003
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5 (2,1%)	0,026
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	1 (0,4%)	0,003
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0,4%)	0,003

a El evento de hipersensibilidad fue una erupción cutánea leve no seria y transitoria, que se presentó en un paciente de 2 años de edad que habían desarrollado una erupción previa mientras recibía ADYNOVATE.

Se informó de dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa precipitante identificada en uno de ellos, durante un estudio de extensión de los ensayos clínicos en el cual se evaluaron 137 sujetos. La administración de Adynovate® se continuó y los dos casos se resolvieron.

Inmunogenicidad:

El riesgo del desarrollo de inhibidores del factor VIII con el uso de ADYNOVATE fue evaluado en 3 ensayos clínicos ya terminados y 4 aún en curso. Los sujetos eran adolescentes y adultos (n= 148 con ≥ 150 ED previos) y niños tratados previamente (PTP) (<6 años de edad con ≥ 50 ED previos (n= 32), ≥ 6 años de edad con ≥ 150 ED previos (n= 57), y niños no tratados previamente (PNTP) (n=6). En 191 PTP niños y adultos que fueron tratados durante por lo menos 50 días de exposición con ADYNOVATE, la frecuencia del inhibidor del factor VIII fue de 0 (IC 95%: de 0 a 0,019). Un PNTP de un estudio en curso

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que recibió por lo menos una infusión de ADYNOVATE desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. La mayoría de los sujetos (238/243) con al menos una infusión de ADYNOVATE no desarrolló una respuesta persistente de anticuerpos de unión a ninguno de estos antígenos. Veintiocho participantes en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=3), el Factor VIII-PEG (n=25) y/o PEG (n=3) antes de la primera exposición a Adynovate®.

Trece pacientes que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n= 6), FVIII-PEG (n= 8) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Cinco sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al Adynovate®, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adynovate® con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso del ADYNOVATE en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado con el medicamento. No se han hecho estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE. Se desconoce si el ADYNOVATE puede causarle daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ADYNOVATE solo deberá administrarse a una mujer embarazada si claramente es necesario.

En la población general de Estados Unidos se estima que el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar el ADYNOVATE y cualquier efecto adverso potencial que pueda afectar al lactante por el uso del ADYNOVATE o la patología materna subyacente.

Uso en niños

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han hecho estudios de eficacia y seguridad en 91 pacientes pediátricos tratados previamente, niños con edades de 1 a <18 años que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE como parte de la profilaxis habitual o el tratamiento según necesidad de los episodios hemorrágicos, o el manejo perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18 años de edad (n=25) se reclutaron en el ensayo de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n=66) se reclutaron en un ensayo pediátrico. La seguridad y la eficacia del ADYNOVATE en la profilaxis habitual y el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron comparables en niños y adultos.

Los estudios de farmacocinética en niños (<12 años) han demostrado mayor depuración, una vida media más corta y menor recuperación incremental del factor VIII en comparación con los adultos. Dado que la depuración (con base en el peso corporal en kg) ha demostrado ser más alta en los niños (<12 años), en esta población puede ser necesario el ajuste de la dosis o la dosificación más frecuente con base el peso corporal en kg.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con ADYNOVATE no incluyen sujetos mayores de 65 años de edad.

Interacciones: No reporta

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Indicado en niños y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 12/2016 allegado mediante radicado No. 20211120162 / 20211120206

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración sucinta V1 de Diciembre de 2016 allegado mediante radicado No. 20211120162 / 20211120206

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.

3.6.5 HUMULIN N SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 27190
Radicado : 20211132636
Fecha : 08/07/2021
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Cada mL de HUMULIN N contiene: Insulina Humana isófana 100 UI (Origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualicuantitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización. Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada cartucho debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja en el inyector (dispositivo).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril),

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20211132636
 - Presentación vial: versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
 - Presentación cartuchos: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
 - Presentación kwikpen: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211132636
 - Presentación vial: versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
 - Presentación cartuchos: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
 - Presentación kwikpen: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- Manual de usuario: versión CDL03MAR16 PTC v1.0 (16Feb17)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisado el PGR versión 3 del producto HUMULIN N suspensión inyectable se solicita allegar el plan de Farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgo en español, puesto que lo propuesto refiere que aplica para Estados Unidos.

3.6.6. GREEN VIII LYOPHILIZED 250 UI

Expediente : 20028525
Radicado : 20181089765 / 20181213595 / 20211140065
Fecha : 16/07/2021
Interesado : Sociedad inversiones farmedicall SAS

Composición: Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII Antihemofílico

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor viii de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

Precauciones y Advertencias:

Green-viii inj., preparado a partir de plasma humano y con base científica actual, el riesgo de virus de infección por virus transmitidos por la sangre u otros patógenos (teóricamente cjd) no puede ser completamente eliminado en consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la hepatitis a, etc con hemofilia o paciente con inmunodeficiencia y el médico debe controlar regularmente la posibilidad de infección del paciente, además, como el riesgo de transmisión de infección viral no puede ser completamente eliminado debido al hecho de que la materia prima proviene del plasma humano, la explicación debe ser dado al paciente después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, el uso mínimo debe ser considerado.

Precauciones Especiales

- a) pacientes con deficiencia de Iga (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-Iga)
- b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.
- c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones Generales

- d) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepaticadeben ser controlados con un tratamiento adecuado.
- e) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- f) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- g) desde green-viii inj. Contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- h) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- i) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.
- j) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Reacciones Adversas:

Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, shock

Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- 1) Reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI
- 2) Después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 UI / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- 3) La tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- 4) Cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021026587 del 30 de Junio de 2021, y solicita a la Sala tener en cuenta los argumentos expuestos y reconsiderar la decisión de negar la evaluación farmacológica con fines de renovación del registro sanitario para el producto de la referencia, y que en su lugar sea aprobada la evaluación farmacológica para continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.14., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala en cuanto a los aspectos de calidad los cuales serán detallados en el acto administrativo.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.7 REMSIMA 100MG

Expediente : 20068285
Radicado : 20191186412 / 20191189692 / 20191197321 / 20201216940
Fecha : 19/11/2020
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

Enfermedad de Crohn en adultos

Remsima está indicado para:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa en pediatría

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada.

Remsima se debe administrar

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Las infusiones de infliximab han estado asociadas a reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, el médico debe estar preparado para hacer frente a un shock anafiláctico debido a una reacción de hipersensibilidad. El infliximab no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas.

- Dado que el infliximab neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) existe la posibilidad de que el infliximab altera las respuestas inmunológicas normales. Se han comunicado infecciones serias, incluyendo sepsis y otras infecciones fatales en pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Muchas de las infecciones observadas en el caso del infliximab han ocurrido en pacientes que recibían al mismo tiempo un tratamiento inmunosupresor, el cual añadido a la enfermedad de Crohn o a la artritis reumatoide, podría predisponerlos para la infección. Se deben tomar precauciones en los pacientes con historia de infecciones crónicas o recurrentes cuando se administre el infliximab. Aquellos que desarrollen una nueva infección deberán ser vigilados cuidadosamente y discontinuar el tratamiento con infliximab.
- Los pacientes crónicamente inmunosuprimidos son, igualmente, más susceptibles al desarrollo de neoplasias. Se desconoce el impacto del infliximab sobre el desarrollo de neoplasias secundarias.
- En los estudios realizados en la artritis reumatoide no se encontraron diferencias en lo que se refiere a eficacia y seguridad en los ancianos tratados con infliximab. Sin embargo, dado que esta población es más propensa a las infecciones, el infliximab se administrará con precaución.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes tratados con infliximab pueden desarrollar anticuerpos antiquméricos. En los estudios clínicos realizados con el infliximab, se encontró que los pacientes que habían desarrollado este tipo de anticuerpos eran más susceptibles a las reacciones adversas producidas por el fármaco. Los pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos inmunosupresores como la azatrioprina, 6-mercaptopurina o corticosteroides responden con menor frecuencia a los efectos de los anticuerpos antiquméricos. Los estudios a largo plazo con el infliximab permitirán dilucidar si estos anticuerpos antiquméricos interfieren con la actividad biológica y terapéutica del fármaco.
- El infliximab está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del fármaco en la reproducción. Se desconoce si el infliximab puede ocasionar daño fetal o si el fármaco puede afectar la capacidad reproductora. En los ratones a los que administraron anticuerpos análogos al TNF, la supresión de este factor no estuvo asociada a toxicidad materna o embrionica, ni mostró efectos teratogénicos.
- Se desconoce si el infliximab se excreta en la leche materna, por lo que debido a sus efectos potenciales sobre el lactante se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con este fármaco.
- No hay información acerca de la respuesta inmune a las vacunas en los pacientes tratados con infliximab. Como en el caso de otros inmunosupresores, no se deben administrar vacunas vivas en los pacientes tratados con infliximab.
- Se desconoce la seguridad y eficacia del infliximab en los niños

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Trazabilidad

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

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión entre ellas reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas a la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de infliximab.

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se aconseja advertir a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con infliximab, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con infliximab.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF α puede enmascarar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con infliximab, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de infliximab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio con infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con infliximab.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con infliximab antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF. Entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con infliximab se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir con infliximab e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben ser evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre FAME biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con infliximab.

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardíaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias. Como neoplasias raras. Normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor partese notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, Remsima se diluye en solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios muy comunes (pueden afectar más de 1 en 10 personas)

- Dolor de estómago, sentirse enfermo
- Infecciones virales tales como herpes o gripe
- Infecciones respiratorias superiores tales como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efectos secundarios debido a una infusión
- Dolor.

Efectos secundarios comunes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Cambios en cómo trabaja su hígado, aumento en las enzimas del hígado (mostradas en las pruebas de sangre)
- Infecciones de pulmones o pecho tales como bronquitis o neumonía
- Respiración dificultosa o dolorosa, dolor de pecho
- Sangramiento en el estómago o intestino, diarrea, indigestión, acidez estomacal, estreñimiento
- Erupción tipo Nettle (ronchas), erupción comezón cutánea o piel seca
- Problemas de balance o sentirse mareado
- Fiebre, sudoración aumentada
- Problemas de circulación tales como presión baja o elevada
- Moretones, vaporones o hemorragia nasal, piel caliente, roja (enrojecimiento)
- Sentirse cansado o débil
- Infecciones bacterianas tales como envenenamiento de la sangre, abscesos o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre tales como anemia o bajo conteo de glóbulos blancos
- Ganglios linfáticos hinchados
- Depresión, problemas de sueño

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Problemas de la vista, incluyendo ojos rojos e infecciones
- Latidos del corazón rápidos (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección en el tracto urinario
- Psoriasis, problemas de piel tales como eczema y pérdida de cabello
- Reacciones en el sitio de la inyección tales como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, una acumulación de líquido debajo de la piel causando inflamación
- Sensación de adormecimiento o tener una sensación de cosquilleo.

Efectos secundarios no comunes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- Falta de suministro de sangre, hinchazón de una vena
- Problemas de piel tales como ampollas, verrugas, coloración de la piel anormal o pigmentación, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas severas (ej. anafilaxis), un trastorno en el sistema inmune llamado lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que toman más tiempo para sanar
- Hinchazón del hígado (hepatitis) o daños de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas de la vista incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados
- Insuficiencia cardíaca nueva o empeorada, pulso lento
- Desmayos
- Convulsiones, problemas nerviosos
- Un orificio en el intestino o la obstrucción del intestino, dolor de estómago o calambres
- Hinchazón del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones fúngicas tales como infección de levadura
- Problemas de pulmón (tal como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infección de riñones
- Conteo de plaquetas bajo, muchos glóbulos blancos
- Infecciones de la vagina.

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 en 1,000 personas)

- Un tipo de cáncer de la sangre (linfoma)
- Su sangre no suministra suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación tal como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis)
- Infecciones debido a un debilitamiento del sistema inmune
- Infección de Hepatitis B, cuando usted ha tenido hepatitis B en el pasado
- Hinchazón o crecimiento de tejido anormal
- Hinchazón de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Trastornos inmunes que pueden afectar los pulmones, nódulos en la piel y linfáticos (tal como sarcoidosis)
- Pérdida de interés o emoción
- Problemas serios en la piel tales como necrólisis epidermal tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de piel tal como forúnculos
- Trastornos del sistema nervioso serios tales como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón serios (tal como enfermedad de pulmón intersticial).

Otros efectos secundarios (la frecuencia es desconocida)

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cáncer en niños y en adultos
- Un cáncer de la sangre raro que afecta la mayoría de las personas jóvenes (linfoma de células T hepatoesplénica)
- Falla del hígado.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Infliximab se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

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. 2020010278 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191197321
- Tarjeta de Alerta para el paciente allegado mediante radicado No. 20191197321
- Ficha Técnica del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 20191197321

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de (2019), 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:

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- **Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME.**

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

Enfermedad de Crohn en adultos

Remsima está indicado para:

- **el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.**
- **el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).**

Enfermedad de Crohn en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada.

Remsima se debe administrar

- **en combinación con metotrexato**
- **o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.**

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Las infusiones de **infiximab** han estado asociadas a reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, el médico debe estar preparado para hacer frente a un shock anafiláctico debido a una reacción de hipersensibilidad. El **infiximab** no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas.

- Dado que el **infiximab** neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) existe la posibilidad de que el **infiximab** altera las respuestas inmunológicas normales. Se han comunicado infecciones serias, incluyendo sepsis y otras infecciones fatales en pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Muchas de las infecciones observadas en el caso del **infiximab** han ocurrido en pacientes que recibían al mismo tiempo un tratamiento inmunosupresor, el cual añadido a la enfermedad de Crohn o a la artritis reumatoide, podría predisponerlos para la infección. Se deben tomar precauciones en los pacientes con historia de infecciones crónicas o recurrentes cuando se administre el **infiximab**. Aquellos que desarrollen una nueva infección deberán ser vigilados cuidadosamente y discontinuar el tratamiento con **infiximab**.

- Los pacientes crónicamente inmunosuprimidos son, igualmente, más susceptibles al desarrollo de neoplasias. Se desconoce el impacto del **infiximab** sobre el desarrollo de neoplasias secundarias.

- En los estudios realizados en la artritis reumatoide no se encontraron diferencias en lo que se refiere a eficacia y seguridad en los ancianos tratados con **infiximab**. Sin embargo, dado que esta población es más propensa a las infecciones, el **infiximab** se administrará con precaución.

- Los pacientes tratados con **infiximab** pueden desarrollar anticuerpos antiquméricos. En los estudios clínicos realizados con el **infiximab**, se encontró que los pacientes que habían desarrollado este tipo de anticuerpos eran más susceptibles a las reacciones adversas producidas por el fármaco. Los pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos inmunosupresores como la azatrioprina, 6-mercaptopurina o corticosteroides responden con menor frecuencia a los efectos de los anticuerpos antiquméricos. Los estudios a largo plazo con el **infiximab** permitirán dilucidar si estos anticuerpos antiquméricos interfieren con la actividad biológica y terapéutica del fármaco.

- El **infiximab** está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del fármaco en la reproducción. Se desconoce si el **infiximab** puede ocasionar daño fetal o si el fármaco puede afectar la capacidad reproductora. En los ratones a los que administraron anticuerpos análogos al TNF, la supresión de este factor no estuvo asociada a toxicidad materna o embrionica, ni mostró efectos teratogénicos.

- Se desconoce si el **infiximab** se excreta en la leche materna, por lo que debido a sus efectos potenciales sobre el lactante se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con este fármaco.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No hay información acerca de la respuesta inmune a las vacunas en los pacientes tratados con infliximab. Como en el caso de otros inmunosupresores, no se deben administrar vacunas vivas en los pacientes tratados con infliximab.

- Se desconoce la seguridad y eficacia del infliximab en los niños

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Trazabilidad

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

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión entre ellas reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas a la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de infliximab.

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se aconseja advertir a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con infliximab, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con infliximab.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF α puede enmascarar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con infliximab, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de infliximab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con infliximab.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio con infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con infliximab.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con infliximab antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF. Entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con infliximab se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir con infliximab e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben ser evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre FAME biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette y Guérin* (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con infliximab.

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardiaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias. Como neoplasias raras. Normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, Remsima se diluye en solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios muy comunes (pueden afectar más de 1 en 10 personas)

- Dolor de estómago, sentirse enfermo
- Infecciones virales tales como herpes o gripe
- Infecciones respiratorias superiores tales como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efectos secundarios debido a una infusión
- Dolor.

Efectos secundarios comunes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Cambios en cómo trabaja su hígado, aumento en las enzimas del hígado (mostradas en las pruebas de sangre)
- Infecciones de pulmones o pecho tales como bronquitis o neumonía
- Respiración dificultosa o dolorosa, dolor de pecho
- Sangramiento en el estómago o intestino, diarrea, indigestión, acidez estomacal, estreñimiento
- Erupción tipo Nettle (ronchas), erupción comezón cutánea o piel seca
- Problemas de balance o sentirse mareado
- Fiebre, sudoración aumentada
- Problemas de circulación tales como presión baja o elevada
- Moretones, vaporones o hemorragia nasal, piel caliente, roja (enrojecimiento)
- Sentirse cansado o débil
- Infecciones bacterianas tales como envenenamiento de la sangre, abscesos o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre tales como anemia o bajo conteo de glóbulos blancos
- Ganglios linfáticos hinchados

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Depresión, problemas de sueño
- Problemas de la vista, incluyendo ojos rojos e infecciones
- Latidos del corazón rápidos (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección en el tracto urinario
- Psoriasis, problemas de piel tales como eczema y pérdida de cabello
- Reacciones en el sitio de la inyección tales como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, una acumulación de líquido debajo de la piel causando inflamación
- Sensación de adormecimiento o tener una sensación de cosquilleo.

Efectos secundarios no comunes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- Falta de suministro de sangre, hinchazón de una vena
- Problemas de piel tales como ampollas, verrugas, coloración de la piel anormal o pigmentación, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas severas (ej. anafilaxis), un trastorno en el sistema inmune llamado lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que toman más tiempo para sanar
- Hinchazón del hígado (hepatitis) o daños de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas de la vista incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados
- Insuficiencia cardíaca nueva o empeorada, pulso lento
- Desmayos
- Convulsiones, problemas nerviosos
- Un orificio en el intestino o la obstrucción del intestino, dolor de estómago o calambres
- Hinchazón del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones fúngicas tales como infección de levadura
- Problemas de pulmón (tal como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infección de riñones
- Conteo de plaquetas bajo, muchos glóbulos blancos
- Infecciones de la vagina.

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 en 1,000 personas)

- Un tipo de cáncer de la sangre (linfoma)
- Su sangre no suministra suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación tal como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis)
- Infecciones debido a un debilitamiento del sistema inmune
- Infección de Hepatitis B, cuando usted ha tenido hepatitis B en el pasado
- Hinchazón o crecimiento de tejido anormal
- Hinchazón de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Trastornos inmunes que pueden afectar los pulmones, nódulos en la piel y linfáticos (tal como sarcoidosis)
- Pérdida de interés o emoción
- Problemas serios en la piel tales como necrólisis epidermal tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de piel tal como forúnculos
- Trastornos del sistema nervioso serios tales como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico)
 - Problemas de pulmón serios (tal como enfermedad de pulmón intersticial).
- Otros efectos secundarios (la frecuencia es desconocida)
- Cáncer en niños y en adultos
 - Un cáncer de la sangre raro que afecta la mayoría de las personas jóvenes (linfoma de células T hepatosplénica)
 - Falla del hígado.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥18 años)

Artritis reumatoide

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento:** perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- **Readministración:** perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento:** Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- **Readministración:** Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

Acta No. 17 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Infliximab se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 - 18.5.0.0.N40 - 8.1.13.0.N30

En cuanto al Plan de Gestion de Riesgo (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 3 del producto REMSIMA.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto, la tarjeta de alerta para el paciente y la ficha técnica del producto, allegados mediante radicado No. 20191197321.

De ser aprobada su renovación, se solicita 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. MULTIVITAMÍNICOS PRENATALES

Radicado : 20211130553

Fecha : 06/07/2021

Interesado : Cámara de la Industria Farmacéutica

Asociación Nacional de Empresarios de Colombia - ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a la revisión bibliográfica remitida en la correspondencia No. 20211130553, con el fin de

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantener los medicamentos multivitamínicos prenatales en normas farmacológicas colombianas.

CONCEPTO: En respuesta a la solicitud del interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos en el Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 y el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.1., y considera que el interesado no ha demostrado con estudios clínicos con adecuada calidad de desarrollo la utilidad de multivitamínicos en embarazo no normal para prevenir malformaciones congénitas. La Sala no tiene evidencia sobre cuales son los embarazos no normales que se benefician del uso de combinaciones de multivitamínicos, minerales y oligoelementos con miras a solucionar enfermedades específicas.

Cabe resaltar que la Guía de recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo, no recomienda el suministro de micronutrientes múltiples para mejorar los resultados maternos y perinatales, así como tampoco el uso de suplementos de vitamina B6, Vitamina E, vitamina C, vitamina D. Algunas pocas vitaminas con o sin minerales podrían ser utilizadas en contextos específicos, para lo cual existen registros sanitarios independientes para estos productos (por ejemplo, ácido fólico y hierro).

La Sala reitera que, a la luz del estado del arte y en armonía con los documentos de la OMS (2016), la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio-2013 - GUÍAS NO. 11-15 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico; no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación.

Finalmente, teniendo en consideración la afirmación del interesado sobre los cambios en la actualización de la Guía de la OMS de 2016 a 2020 en la que se hace alusión a que el uso de micronutrientes múltiples en el embarazo ha cambiado de "no recomendado" a "recomendado", la Sala aclara que dicha recomendación esta orientada a contextos específicos en el marco de investigación rigurosa.

3.7.2 ADACEL

Radicado : 20211090648
Fecha : 10/05/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre 2021 al interesado Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Adacel (vacuna para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina) (Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.20).

3.7.3 LYNPARZA® 150 mg LYNPARZA® 100 mg

Radicado : 20211098523
Fecha : 21/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre 2021 al interesado AstraZeneca Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Lynparza (Olaparib) (Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4).

3.7.4 BAVENCIO

Radicado : 20211104245

Fecha : 28/05/2021

Interesado : Merck S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre 2021 al interesado Merck S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Bavencio (Avelumab) (Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.8).

Siendo las 16:00 del día 10 de septiembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018